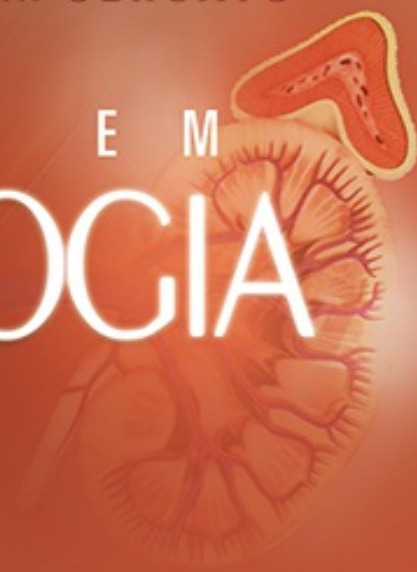
PATRÍCIA **SALES** · ALFREDO **HALPERN** · CINTIA **CERCATO**

O ESSENCIAL EM

ENDOCRINOLOGIA

O ESSENCIAL EM

ENDOCRINOLOGIA

O GEN | Grupo Editorial Nacional, a maior plataforma editorial no segmento CTP (científico, técnico e profissional), publica nas áreas de saúde, ciências exatas, jurídicas, sociais aplicadas, humanas e de concursos, além de prover serviços direcionados a educação, capacitação médica continuada e preparação para concursos. Conheça nosso catálogo, composto por mais de cinco mil obras e três mil e-books, em www.grupogen.com.br.

As editoras que integram o GEN, respeitadas no mercado editorial, construíram catálogos inigualáveis, com obras decisivas na formação acadêmica e no aperfeiçoamento de várias gerações de profissionais e de estudantes de Administração, Direito, Engenharia, Enfermagem, Fisioterapia, Medicina, Odontologia, Educação Física e muitas outras ciências, tendo se tornado sinônimo de seriedade e respeito.

Nossa missão é prover o melhor conteúdo científico e distribuí-lo de maneira flexível e conveniente, a preços justos, gerando benefícios e servindo a autores, docentes, livreiros, funcionários, colaboradores e acionistas.

Nosso comportamento ético incondicional e nossa responsabilidade social e ambiental são reforçados pela natureza educacional de nossa atividade, sem comprometer o crescimento contínuo e a rentabilidade do grupo.

O ESSENCIAL EM
ENDOCRINOLOGIA

Patrícia Sales

Médica pela Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (UnB).
Residente em Clínica Médica e em Endocrinologia e Metabologia
pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

Alfredo Halpern (*in memoriam*)

Médico pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).
Doutor em Endocrinologia pela FMUSP. Professor Livre-docente da FMUSP.
Criador e Professor do Grupo de Obesidade e Síndrome Metabólica do Serviço de
Endocrinologia do Hospital das Clínicas (HC) da FMUSP. Responsável pela disciplina
Obesidade da Pós-graduação da FMUSP. Responsável pelo Fórum de Estudos em
Metabolismo do HC-FMUSP. Ex-Vice-Presidente da International Association for the
Study of Obesity (IASO). Ex-Representante Sul-americano da Força Tarefa para o
Combate à Obesidade (IOTF). Fundador e Ex-Presidente da Associação Brasileira para
o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO).

Cintia Cercato

Médica pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia (UFBA).
Residente em Clínica Geral e em Endocrinologia e Metabologia pelo Hospital das
Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).
Doutora em Endocrinologia e Metabologia pela FMUSP. Supervisora do Ambulatório
de Tratamento Clínico da Obesidade do Grupo de Obesidade e Doenças Metabólicas
do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do HC-FMUSP. Médica-assistente do
Serviço de Endocrinologia e Metabologia do HC-FMUSP. Membro do Departamento
de Tratamento com Medicamentos da Associação Brasileira para o Estudo
da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO).

Publicado pela Editora Roca, um selo integrante do GEN | Grupo Editorial Nacional
Travessa do Ouvidor, 11
Rio de Janeiro – RJ – CEP 20040-040
Tels.: (21) 3543-0770/(11) 5080-0770 | Fax: (21) 3543-0896
www.grupogen.com.br | editorial.saude@grupogen.com.br

- Capa: Bruno Sales
Produção digital: Geethik

- Ficha catalográfica

S155e

Sales, Patrícia

O essencial em endocrinologia / Patrícia Sales, Alfredo Halpern, Cintia Cercato. - 1. ed. - Rio de Janeiro Roca, 2016.

816 p. : il. ; 28 cm.

Inclui bibliografia e índice

ISBN 978-85-277-2951-2

1. Endocrinologia. 2. Glândulas endócrinas - Doenças. I. Halpern, Alfredo. II. Cercato, Cintia. III. Título.

15-24285 CDD: 616.4
CDU: 616.4

Colaboradores

Augusto Santomauro

Médico pela Faculdade de Medicina do ABC (FMABC). Especialista e
Endocrinologia e Metabologia pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Médico do Departamento de Clínica Médic
do HC-FMUSP.

Gustavo Daher

Médico pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campina
(FCM-Unicamp). Especialista em Clínica Médica e em Endocrinologia e Metabologi
pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Membro d
Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM).

Larissa Pereira Marcon

Médica pela Universidade de Brasília (UnB). Especialista em Clínica Médica pel
UnB e em Endocrinologia pelo Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF).

Marina Cunha Silva

Médica pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Residente em Clínic
Médica pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) e em Endocrinologia
Metabologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP
Especialista em Endocrinologia e Metabologia pela Sociedade Brasileira de
Endocrinologia e Metabologia (SBEM).

Melina Pinto

Médica pela Faculdade de Medicina de Jundiaí (FMJ). Residente em Clínica Médic
pela Faculdade de Medicina do ABC (FMABC) e em Endocrinologia e Metabologi

pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Especialista em Clínica Médica pela Sociedade Brasileira de Clínica Médica (SBCM) e em Endocrinologia e Metabologia pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Ex-preceptora do Programa de Residência Médica d Endocrinologia e Metabologia do Departamento de Clínica Médica da FMUSP Professora Colaboradora do Programa de Residência Médica de Endocrinologia do Departamento de Clínica Médica da FMABC.

Paula Pires

Médica pela Universidade de Brasília (UnB). Especialista em Clínica Médica pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM Unicamp), em Endocrinologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e em Endocrinologia e Metabologia pela Sociedade Brasileira d Endocrinologia e Metabologia (SBEM).

Rodrigo Bomeny

Médico pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) Especialista em Clínica Médica e em Endocrinologia pela FMUSP. Médico-assistente do Pronto-socorro do Hospital das Clínicas (HC-FMUSP).

Tassiane Alvarenga

Médica pela Universidade Federal de Uberlândia (UFU). Residente em Clínica Médic pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Especialista em Endocrinologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e em Endocrinologia e Metabologia pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM).

Agradecimentos

Em primeiro lugar, agradeço imensamente e sem limites a Deus, pela oportunidade de aprender Endocrinologia em um ambiente tão estruturado e organizado, com uma grande riqueza de pacientes, doenças e médicos competentes, atualizados e especializados nas fascinantes patologias desta linda especialidade.

Obrigada, Dra. Berenice Mendonça e Dra. Ana Cláudia Latrônico, chefes e Professoras Titulares do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), por conseguirem montar um serviço de tamanha excelência e qualidade, no qual cada paciente é recebido, investigado, estudado, discutido, tratado e acompanhado com carinho, respeito, seriedade, ciência e competência, e por estruturarem um lugar em que nós, residentes e ex-residentes, podemos ver, conhecer, pensar, aprender, perguntar e discutir, de modo que hoje temos até a oportunidade de ensinar um pouco do que vocês vêm nos ensinando com tanta propriedade, boa vontade e seriedade ao longo de todos esses anos.

Agradeço aos queridos professores Alfredo Halpern e Cintia Cercato, os que mais apoiaram, acreditaram e incentivaram a confecção deste livro. Agradeço também aos meus amigos Larissa Marcon, Paula Pires, Melina Pinto, Gustavo Daher, Rodrigo Bomeny, Marina Cunha, Tassiane Alvarenga e Augusto Santomauro. Sem a ajuda e a colaboração de vocês, este livro não seria possível.

Agradeço imensamente pelo apoio incondicional que tive de todos os meus amigos e familiares, durante a produção deste livro. Em especial, agradeço à minha mãe, Mônica Cortopassi; ao meu pai, João Cruz; às minhas irmãs, Danielle Sales e Cristiana Sales; e ao meu querido marido, Hugo Rodrigues, tão paciente e compreensivo, mesmo diante de tanto trabalho que tive em muitos fins de semanas, noites, feriados e dias "livres".

Agradeço, enfim, aos professores e médicos da área de Endocrinologia e Metabologia do HC-FMUSP, que me ensinaram a ser endocrinologista, me inspiraram e me explicaram muito do que aprendi e, portanto, a maior parte do que escrevi nas páginas deste livro.

Um agradecimento especial aos professores e doutores Alexander Jorge, Alfredo Halpern, Ana Cláudia Latrônico, Ana Hoff, Ana Maria Pita Lottenberg, Andrea Glezer Berenice Bilharinho de Mendonça, Bernardo Leo Wajchenberg, Bruno Ferraz de Souza Bruno Halpern, Cecília Amabilini, Cintia Cercato, Daniel Fioderlísio de Carvalho Daniel Soares Freire, Debora Mainardi de Oliveira, Delmar Lourenço, Eder Quintão Edna Regina Nakandakare, Edson Luis Arioli, Elaine Maria Frade Costa, Felip Henning Gaia, Guiomar Madureira, Ísio Schulz, Ivo Jorge Prado Arnhold, José Antôni Miguel Marcondes, Juliana Zucare, Larissa Gomes, Leila Suemi Harima, Letíci Ferreira Gontijo, Luciani Renata de Carvalho, Madson Almeida, Malebranche Cunha Neto, Manuela Rocha Braz, Marcelo Bronstein, Márcia Nery, Márcia Queiroz, Márci Machado, Márcio Mancini, Maria Adelaide Albergaria Pereira, Maria Cândida Ribeiro Parisi, Maria Cândida Villares Fragoso, Maria Edna de Melo, Maria Lúcia Corrê Giannella, Mário Carra, Marisa Passarelli, Meyer Knobel, Michelle Patrocinio Rocha Milena Gurgel Teles, Nicolau Lima Neto, Nina Musolino, Pedro Henrique Silveir Corrêa, Raquel Soares Jallad, Regina Matsunaga Martin, Rosalinda de Camargo Sandra Ferreira Villares, Sérgio Almeida Toledo, Sharon Nina Admoni, Simão Augusto Lottenberg, Sorahia Domenici, Suemi Marui, Tânia Bachega, Vinícius Nahimi de Brit e Walter Bloise.

Patrícia Sales

Apresentação

Minha mãe diz que, quando pequena, pedi a ela que me ensinasse a estudar. Nesse dia, ela me disse que eu deveria levar meu caderno para todas as aulas e anotar nele tudo que os professores falassem. Chegando em casa, deveria ler meus livros e complementar o conhecimento com as anotações feitas em aula. Desde então, adquiri o hábito de anotar tudo que aprendia nas aulas, nos cursos, nas apresentações e nos congressos.

Durante minha graduação em Medicina na Universidade de Brasília (UnB), minhas anotações ficaram famosas. Meus colegas sempre me pediam para fazer uma cópia do meu material para estudos, de modo que a copiadora da faculdade já tinha um arquivo com minhas anotações de cada semestre do curso, para quem quisesse utilizá-las para estudar o conteúdo de cada matéria. Esse material foi carinhosamente apelidado pelos próprios alunos da faculdade de *Pat's Book*.

Quando iniciei minha residência médica no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) não foi diferente. Em pouc tempo, todos os meus colegas já tinham as minhas anotações, que passaram a ser elogiadas e utilizadas por muitas pessoas como material de estudo durante a residência em Endocrinologia e Metabologia.

Certo dia, meus professores da residência médica, Alfredo Halpern e Cintia Cercato, vieram me perguntar sobre essas anotações. Eles tinham ouvido muitos residentes comentarem sobre elas, por serem muito completas, didáticas, de fácil leitura e aprendizado, e ficaram curiosos a respeito do material. Assim, imprimi uma cópia de todas as anotações que eu havia feito durante a residência, encadernei e mandei de presente para a casa deles. Foi nesse momento que meus professores tiveram a ideia de publicar esse material na forma de livro. Eles gostaram do material, lhes parecia completo, didático, inovador e diferente. Acreditaram que, uma vez publicado, este livro poderia ajudar no estudo e no aprendizado de muitos outros alunos. Assim,

entraram em contato com o Grupo GEN, que confiou em nós e concordou em publicar esta obra.

Convidei alguns grandes amigos, e excelentes endocrinologistas, para me ajudarem na revisão do material. Depois de muito trabalho, conseguimos finalizá-lo. Aqui está o livro pronto, com a compilação de tudo que aprendi durante meus anos de residência médica, em aulas, ambulatórios, congressos, palestras, livros e artigos. Ele foi escrito com muito carinho e dedicação, e espero que possa ser útil para o aprendizado da área de Endocrinologia e Metabologia.

Patrícia Sales

Estou no Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) há mais de quatro décadas. Em todo esse tempo, tive contato com centenas de residentes que se tornam especialistas no nosso Hospital. Como o exame de seleção para residência médica é muito rigoroso e nossa grade de ensino é bem criteriosa, todos os residentes são bastante credenciados para exercer bem o seu papel como médico. Alguns, no entanto, são um "ponto fora da curva" e são excepcionais. Este é o caso da Patrícia.

Para todos os que tiveram a oportunidade de conhecê-la, é óbvio que ela é muito especial, como pessoa e como médica, com um excelente conhecimento de Endocrinologia. O que eu não sabia, e tomei conhecimento em conversas com os residentes, é que a Patrícia também tem um dom especial. Ela escreve e arquiva diariamente, com todo o cuidado, tudo o que estuda e aprende nas aulas. E mais ainda, que suas anotações, copiadas e generosamente distribuídas, são base para o estudo de Endocrinologia e Metabologia de todos os residentes, inclusive para a prova de especialistas, nas quais o desempenho, em geral, é excelente.

Esta informação fez com que a Cintia e eu tivéssemos a curiosidade de conhecer o material da Patrícia, conhecido como *Pat's Book* por todos que o utilizam. Ao vermos o material, ficamos boquiabertos com o conteúdo, tanto pela profundidade quanto pela fluência do texto. Ficou clara para nós a razão pela qual os nossos residentes (e de outros serviços também) estudam com o *Pat's Book*.

Então, surgiu a ideia: "Por que não fazer um livro com este material?". A Patrícia ficou entusiasmada com a ideia, o pessoal do Grupo GEN também, e aqui está o livro fruto do *Pat's Book* reformulado, modificado e atualizado pela própria Patrícia, com a ajuda de médicos de sua e de nossa confiança.

Mas o que é este livro? Certamente não é um tratado, pois não abrange cada assunto em sua total profundidade e com uma enorme bibliografia. Também não é um manual prático, pois é maior, mais profundo e abrangente do que geralmente são os manuais. Na minha opinião, é um livro que aborda as áreas relevantes da Endocrinologia e da Metabologia no que elas têm de essencial, por isso o título *O Essencial em Endocrinologia*.

Creio, sinceramente, que, assim como os residentes utilizaram e continuam utilizando o *Pat's Book* para aprimorar seus conhecimentos em Endocrinologia e Metabologia, todos, residentes ou não, e endocrinologistas, terão no "nosso" livro (mas muito mais da Patrícia) uma excelente fonte de estudo e consulta.

Alfredo Halpern

Fiz minha residência em Endocrinologia no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) em 1998 e 1999. Estudava muito com tratados, manuais e artigos, e também tinha o hábito de anotar as aulas e fazer resumos. Confesso que fiquei com inveja dos residentes dos últimos anos, com quem tenho contato frequente na enfermaria e no ambulatório de Obesidade, pois eles, há alguns anos, têm a oportunidade de estudar com o *Pat's Book*: um verdadeiro compêndio de endocrinologia manuscrito com todo o cuidado, o capricho e a inteligência de Patrícia Sales, que anotava tudo que aprendia nas aulas e, depois, complementava com suas leituras em casa.

Quando conheci o material que a Patrícia tinha produzido, entusiasmada, propus a ela, junto com o Alfredo, escrever um livro. Infelizmente, ele não pôde vê-lo finalizado, mas posso garantir que ficaria muito feliz com o resultado final – um livro com o essencial para quem quer aprender Endocrinologia e Metabologia.

Prefácio

Em uma época em que o conhecimento é dinâmico e crescente, com artigos publicados diariamente e um acesso virtual que nos permite lê-los segundos após sua publicação, o que ontem era atual hoje já é considerado obsoleto. Diante desse cenário, uma pergunta é pertinente: para que serve mais um livro sobre endocrinologia?

Essa é uma pergunta válida, e a resposta pode ser encontrada ao iniciarmos a leitura deste material. Não se trata de "mais um livro de endocrinologia", mas de um compêndio para consultas rápidas, sedimentação de conhecimentos básicos dificilmente encontrados em artigos científicos e maneiras práticas de lidar com questões com as quais normalmente nos deparamos na prática clínica. É um manual, portanto? Não, pois a ideia não é "imobilizar" a informação, com fluxogramas e regras de conduta, mas fornecer informações práticas embasadas em conceitos, que permitem análises mais críticas, permitindo ao leitor, aprofundamentos baseados em conhecimentos mais atuais.

Este livro é baseado nas anotações dos cadernos da Patrícia, que foi residente de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) quando eu era preceptor, ou seja, quando minha função era orientá-la e ensiná-la sobre o "essencial em endocrinologia". Por isso, o título é muito oportuno. Meu trabalho, bem como o dos outros preceptores, foi intenso, pois ela, com seu aguçado senso crítico, sempre nos vinha com perguntas de difícil resposta, trazendo uma responsabilidade constante de passar o conhecimento correto e aprofundado.

Aprendi muito com ela. Acredito que a melhor maneira de fixar o conhecimento é ensinando àqueles que te exigem, e tenho certeza de que, ao escrever seus cadernos e seu livro, Patrícia pensa da mesma maneira. Uma anotação de caderno pode conter falhas e erros. Os cadernos dela eram revisados posteriormente, com artigos, livros-texto e *slides* de aulas, pois Patrícia se sentia responsável por todos aqueles que os leriam.

Para o livro, outros ex-residentes de excelente capacidade foram chamados para ajudar em uma revisão ainda mais aprofundada e em atualizações. Esta obra não pretende esgotar os assuntos, e alguns temas são mais explorados do que outros. Isso é natural, pois ele segue os moldes da Residência de Endocrinologia do Hospital das Clínicas, baseando-se no que nossos professores e assistentes julgam mais importante para os residentes e sobre as doenças com que mais nos deparamos durante a Residência.

Parabéns, Patrícia, pelo excelente material que nos proporciona. E parabéns também aos demais colaboradores, que ajudaram na sua revisão.

Bruno Halpern

Homenagem

O ano de 2015 terminou com uma notícia muito triste: o falecimento do Dr. Alfredo Halpern, perda irreparável para a Medicina e a Endocrinologia, principalmente no que diz respeito ao tratamento do paciente obeso. Grande médico, professor, fundador da Associação Brasileira para Estudos da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO e criador do Grupo de Obesidade e Síndrome Metabólica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), foi ele quem pioneiramente, no Brasil e no mundo, encarou a obesidade como doença e o paciente obeso como uma pessoa que precisa de tratamento específico para a perda de peso, o que vai além de "fechar a boca e fazer exercício".

O Dr. Alfredo foi uma grande fonte de inspiração, por suas inúmeras qualidades: inteligência, brilhantismo, coragem (por desafiar o preconceito na Medicina, e até na Endocrinologia, contra o tratamento da obesidade), determinação, carisma, humildade e generosidade. Além de sua maneira simples, didática e encantadora de ensinar assuntos profundos e complexos, ele tinha paixão em divulgar o conhecimento científico, energia, motivação, alegria e empolgação com a vida e muito carinho ao fazer reuniões periódicas com os residentes em sua própria casa, para confraternizar e mostrar que há outros prazeres além da Medicina. O Dr. Alfredo foi uma pessoa muito querida por todos – uma pessoa do bem, forte e sempre presente. Também foi ele quem acreditou no meu potencial e deu as coordenadas para que um dia este material fosse publicado no formato de um livro. Um sonho que se tornou realidade.

Como sua aluna, amiga e admiradora, tenho muito a agradecer por tudo que o Dr. Alfredo deixou – um legado imensurável. Foi muita sorte ter cruzado com ele em meu caminho. Tenho certeza de que sou uma endocrinologista muito melhor pelo que aprendi ao longo dessa convivência. Creio que, onde ele estiver, está feliz por ver o bem que trouxe a este mundo e quantas vidas foi capaz de melhorar e salvar. Mais do que isso, ele também foi capaz de ensinar outros médicos a continuarem o trabalho que começou

a desenvolver – atitude muito grandiosa.

Parabéns, Dr. Alfredo, pela sua linda missão cumprida na Terra. Descanse em paz e continue levando leveza e alegria por onde estiver.

Patrícia Sales

Lista de Siglas

1,25-VD: 1,25-vitamina D

1,5-AG: 1,5-anidroglucitol

1-alfa-OH-VD: alfacalcidol

11-beta-HSD1: 11-beta-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1

17-beta-HSD: 17-beta-hidroxiesteroide desidrogenase

17-OH-pregnenolona: 17-hidroxipregnenolona

17-OHP: 17-hidroxiprogesterona

25-VD: 25-OH-vitamina D

A: adenina

A: adrenalina

AACE: American Association of Clinical Endocrinologists

AAFP: American Academy of Family Physitions

AAS: ácido acetilsalicílico

ABCA-1: subfamília 1 de transportadores ABC (*ATP-binding cassete subfamily 1*)

ABCG-1: membro 1 da subfamília G de transportadores ABC (*ATP-binding cassete subfamily G, member 1*)

Abeso: Associação Brasileira para Estudo da Obesidade

ABIAD: Associação Brasileira da Indústria de Alimentos Dietéticos e para Fins Especiais

Ac: anticorpo

ACAT: acetilcolesterol acetiltransferase

ACCORD: *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*

Acetil-CoA: acetilcoenzima A

ACNF: adenoma clinicamente não funcionante

ACO: anticoncepcional oral

ACTH: hormônio adrenocorticotrófico (do inglês, *adrenocorticotropic hormone*)

AD: agonistas dopaminérgicos

ADA: American Diabetes Association

ADH: hormônio antidiurético (do inglês, *antidiuretic hormone*)

ADVANCE: *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation*

AES: Androgen Excess Society

AGES: compostos avançados de glicosilação (do inglês, *advanced glycation end products*)

AGL: ácido graxo livre

aGnRH: agonista de GnRH

AgRP: peptídio relacionado com o Agouti (do inglês, *Agouti-related peptide*)

AHA: American Heart Association

AIDS: síndrome da imunodeficiência adquirida (do inglês, *acquired immunodeficiency syndrome*)

AIG: adequado para idade gestacional

AIH: índice de apneia e hipopneia (do inglês, *apnea/hipopnea index*)

AIMAH: hiperplasia adrenal macronodular ACTH-independente (do inglês, *ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia*)

AINE: anti-inflamatório não esteroide

AIP: proteína de interação com o receptor AII (do inglês, *AII receptor-interacting protein*)

AIRE: gene regulador autoimune (do inglês, *autoimmune regulator gene*)

AIT: ataque isquêmico transitório

AJCC: American Joint Cancer Committee

ALD: adrenoleucodistrofia

ALT: alanina aminotransferase

AMH: hormônio antimulleriano (do inglês, *antimullerian hormone*)

AMP: monofosfato de adenosina (do inglês, *adenosine monophosphate*)

AMPK: proteína quinase ativada por AMP (do inglês, *AMP-activated protein kinase*)

ANCA: anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (do inglês, *antineutrophil cytoplasmic antibody*)

ANP: peptídio natriurético atrial (do inglês, *atrial natriuretic peptide*)

Anti-GAD: anticorpo antidescarboxilase do ácido glutâmico (do inglês, *glutamic acid descarboxilase antibody*)

Anti-IA2: anticorpo antitirosina fosfatase

Anti IAA: anticorpo anti-insulina (do inglês, *anti-insulin antibodies*)

Anti-ICA: anticorpo anti-ilhota (do inglês, *islet-cell antibody*)

Anti-ZnTB: anticorpo antizinco (do inglês, *antizinc antibody*)

Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AP: anatomopatológico

AP: anteroposterior

APA: adenoma produtor de aldosterona

Apo: apolipoproteína

APR: atividade plasmática de renina

AQP: aquaporina

ARF-1: fator 1 de ribosilação de ADP (do inglês, *ADP ribosylation factor 1*)

ARH: receptor da hipercolesterolemia autossômica (do inglês, *autossomal receptor hypercholesterolemia*)

AS: análogos de somatostatina

ASP: proteína estimuladora de ascilação (do inglês, *acylation stimulating protein*)

AST: aspartato aminotransferase

ATA: American Thyroid Association

ATI: artéria tireoidiana inferior

ATII: angiotensina II

ATP: trifosfato de adenosina (do inglês, *adenosine triphosphate*)

ATP III: terceiro relatório do Painel para Tratamento de Adultos (do inglês, *Adult Treatment Panel III*)

AVC: acidente vascular cerebral

AVP: arginina vasopressina

B-E: receptor BE

BE: baixa estatura

BED: transtorno do comer compulsivo (do ingles, *binge eating disorder*)

BEI: baixa estatura idiopática

BF: bisfosfonatos

BIC: bomba de infusão contínua

BIPAP: pressão positiva bifásica nas vias respiratórias (do inglês, *bilevel positive airway pressure*)

BIPSS: cateterismo bilateral de seios petrosos inferiores (do inglês, *bilateral inferior petrosal sinus sampling*)

BMD: densidade mineral óssea (do inglês, *bone mineral density*)

BMNT: bócio multinodular tóxico

BMP: proteína morfogenética óssea (do inglês, *bone morphogenetic protein*)

BNDF: fator neurotrófico derivado do cérebro (do inglês, *brain-derived neurotrophic factor*)

BNP: peptídeo natriurético cerebral (do inglês, *brain natriuretic peptide*)

bpm: batimentos por minuto

BRA: bloqueadores dos receptores de angiotensina

BRC: bromocriptina

C: citosina

Ca: cálcio

CA: carcinoma

CA: circunferência de abdome

CAB: cabergolina

CAD: cetoacidose diabética

Cai: cálcio ionizado

CAIS: síndrome da insensibilidade completa aos androgênios (do inglês, *complete androgen insensibility syndrome*)

cAMP: monofosfato cíclico de adenosina (do inglês, *cyclic adenosine monophosphate*)

CART: transcrito regulado por cocaína e anfetamina (do inglês, *cocaine and amphetamine-regulated transcript*)

CAS: escore de atividade clínica (do inglês, *clinical activity score*)

CaSR: receptor sensor de cálcio (do inglês, *calcium-sensing receptor*)

CaT: cálcio sérico total

CBG: globulina de ligação ao cortisol (do inglês, *corticosteroid-binding globulin*)

CC: circunferência cervical

CCK: colecistoquinina

CCN: comprimento cabeça-nádega

CCR2: receptor de quimiocina tipo 2 (do inglês, *chemokine receptor type 2*)

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

CDT: carcinoma diferenciado de tireoide

CE: colesterol esterificado

CE: corticosteroide

CEA: antígeno carcinoembrionário (do inglês, *carcinoembryonic antigen*)

CEHN: colesterol éster hidrolase neutra

CETP: proteína de transferência do colesterol esterificado (do inglês, *cholesterol ester transfer protein*)

CFM: Conselho Federal de Medicina

CGH: hibridização genômica comparativa (do inglês, *comparative genomic hybridization*)

CGRP: peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (do inglês, *calcitonin gene related peptide*)

CHO: carboidratos

ChREBP: proteína de ligação do elemento de resposta sensível a carboidratos (do inglês, *carbohydrate-responsive element-binding protein*)

CIUR: crescimento intrauterino restrito

CL: colesterol livre

ClCr: *clearance* de creatinina

CMT: carcinoma medular de tireoide

CMT-F: carcinoma medular de tireoide familiar

CMV: citomegalovírus

CNC: complexo de Carney (do inglês, *Carney complex*)

CNV: variação no número de cópias (do inglês, *copy number variation*)

CO_2: gás carbônico

COMT: catecol-orto-metiltransferase

CPAP: pressão positiva contínua das vias respiratórias (do inglês, *continuous positive airway pressure*)

CPK: creatininofosfoquinase

CPMP: Comitê Europeu para Avaliação de Produtos Medicinais (do inglês, *Committee for Proprietary Medicinal Products*)

CQ: circunferência de quadril

Cr: creatinina

CREB: proteína ligante ao elemento de resposta do AMPc (*cAMP-response element binding protein*)

CRH: hormônio liberador de corticotrofina (do inglês, *corticotropin-releasing hormone*)

CRM: Conselho Regional de Medicina

CS: carcinomas de suprarrenal

CT: colesterol total

CTS: cirurgia transesfenoidal

CTX: telopeptídeo C-terminal (do inglês, *carboxy terminal collagen crosslinks*)

CUTE: elemento de ligação da transcrição de corticotróficos (do inglês, *corticotroph*

upstream transcription-binding element)

CV: cardiovascular

CYP11B1: 11-beta-hidroxilase

CYP11B2: aldosterona sintase

CYP17A1: 17-hidroxilase e 17,20-liase

CYP21A2: 21-hidroxilase

D2: ergocalciferol

D3: colecalciferol

DA: dopamina

DAC: doença arterial coronariana

DAEM: déficit androgênico do envelhecimento masculino

DASH: dieta para combate da hipertensão (do inglês, *dietary approach to stop hypertension*)

DAX-1: gene 1 dosagem-sensível que causa reversão sexual e hipoplasia adrenal congênita presente no cromossomo X (do inglês, *dosage-sensitive sex reversal adrenal hipoplasia gene on the X chromossome gene 1*)

DC: doença de Cushing

DCCT: *Diabetes Control and Complications Trial*

DCV: doença cardiovascular

DDS: distúrbios do desenvolvimento sexual

DDT: diclorodifeniltricloroetano

DEA: desetilamiodarona

Del: deleção

DEXA: absortometria de raio X de dupla energia (do inglês, *dual energy X ray absorptiometry*)

DGH: deficiência de hormônio de crescimento (do inglês, *growth hormone deficiency*)

DHA: ácido docosa-hexanoico (do inglês, *docosahexaenoic acid*)

DHEA: de-hidroepiandrosterona

DHEA-s: sulfato de de-hidroepiandrosterona (do inglês, *dehydroepiandrosterone sulfate*)

DHEG: doença hipertensiva específica da gestação

DHT: de-hidrotestosterona

DI: diabetes insípido

DIDMOAD: diabetes melito, diabetes insípido, atrofia óptica e surdez (do inglês, *diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy and deafness*)

DIPA: doença inflamatória pélvica aguda

DIT: di-iodotironina

DIU: dispositivo intrauterino

DLP: dislipidemia

DM: diabetes melito

DM1: diabetes melito do tipo 1

DM2: diabetes melito do tipo 2

DMG: diabetes melito gestacional

DMO: densitometria mineral óssea

DMP1: proteína da matriz dentária (do inglês, *dentin matrix protein 1*)

DNA: ácido desoxirribonucleico (do inglês, *deoxyrribonucleic acid*)

DNPM: desenvolvimento neuropsicomotor

DOCA: deoxicorticosterona

DP: desvio padrão

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica

DPP4: dipeptidil peptidase tipo 4

DRGE: doença do refluxo gastroesofágico

DSM-V: Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais, 5ª edição (do inglês, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition*)

DST: doença sexualmente transmissível

DUOX 1 e 2: oxidases duais 1 e 2 (do inglês, *dual oxidase 1 and 2*)

E1: estrona

E2: estradiol

E3: estriol

ECA: enzima conversora de angiotensina

ECG: eletrocardiograma

ECM: esternocleidomastóideo

EDA: endoscopia digestiva alta

EEC: estrogênio equino conjugado

EHH: estado hiperosmolar hiperglicêmico

ELISA: *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*

EMA: European Medicines Agency

ENMG: eletroneuromiografia

EPA: ácido eicosapentaneico (do inglês, *eicosapentaenoic acid*)

EPC: célula progenitora endotelial (do inglês, *endotelial progenitor cell*)

ERK: quinases reguladas por sinal extracelular (do inglês, *extracellular signal-regulated kinases*)

ETA: European Thyroid Association

F: cortisol

FA: fibrilação atrial

FAD: dinucleotídio de flavina-adenina (do inglês, *flavin adenine dinucleotide*)

FAL: fosfatase alcalina

FC: frequência cardíaca

FDA: Food and Drug Administration

FDG: fluorodesoxiglicose

FE: fração de excreção

FeNa: fração de excreção de sódio

FGF-23: fator de crescimento fibroblástico 23 (do inglês, *fibroblast growth factor 23*)

FIAF: fator adipocitário induzido pelo jejum (do inglês, *fasting induced adipose factor*)

FISH: hibridação *in situ* com fluorescência (do inglês, *fluorescence in situ hybridization*)

FIV: fertilização *in vitro*

FL: fosfolipídeos

FMN: mononucleotídio de flavina (do inglês, *flavin mononucleotide*)

FOX: *forkhead box*

FPPS: enzima farnesil pirofosfato sintase

Frutose 6P: frutose 6 fosfato

FS: fator de sensibilidade

FSH: hormônio folículo estimulante (do inglês, *follicle stimulating hormone*)

FSH-r: receptor do hormônio folículo estimulante (do inglês, *follicle stimulating hormone receptor*)

FTO: gene associado à massa gorda e obesidade (do inglês, *fat mass and obesity*

associated gene)

g: grama

G: guanina

G1, G2, G3: grau 1, grau 2, grau 3

G6P: glicose 6 fosfato

GABA: ácido gama-aminobutírico (do inglês, *gamma aminobutyric acid*)

GAPDH: gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase (do inglês, *glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase*)

GCR: receptor de glicocorticoide (do inglês, *glucocorticoid receptor*)

GEB: gasto energético basal

Gene ob: gene obese

GER: gasto energético de repouso

GESF: glomeruloesclerose segmentar e focal

GET: gasto energético total

GF: *germ free*

GGT: gamaglutamil transferase

GH: hormônio do crescimento (do inglês, *growth hormone*)

GHBP: proteína de ligação ao hormônio do crescimento (do inglês, *growth hormone-binding protein*)

GH-N: GH hipofisário

GH-r: receptor de hormônio do crescimento (do inglês, *growth hormone receptor*)

GHRH: hormônio liberador do crescimento (do inglês, *growth hormone releasing hormone*)

GH-V: GH placentário

GHS-R1A: receptor do secretagogo da grelina tipo 1A (do inglês, *growth hormone*

secretagogue receptor 1A)

GIG: grande para idade gestacional

GIP: polipeptídio inibitório gástrico (do inglês, *gastric inhibitory polypeptide*)

GIP-r: receptor de polipeptídio inibitório gástrico (do inglês, *gastric inhibitory polypeptide receptor*)

GJ: glicemia de jejum

GJA: glicemia de jejum alterada

GLP-1: peptídio semelhante ao glucagon 1 (do inglês, *glucagon like peptide 1*)

GLP-2: peptídio semelhante ao glucagon 2 (do inglês, *glucagon like peptide 2*)

GLUT: transportador de glicose (do inglês, *glicose transporter*)

GnRH: hormônio liberador de gonadotrofinas (do inglês, *gonadotropin-releasing hormone*)

GPP: glicose pós-prandial

GR: receptor de glicocorticoide (do inglês, *glucocorticoid receptor*)

GS-alfa: subunidade alfa da proteína G estimulatória (do inglês, *stimulatory G protein-alpha subunit*)

Gsp: proteína estimuladora da ligação do nucleotídeo guanina (do inglês, *stimulatory guanine nucleotide-binding protein*)

GTT: teste oral de tolerância à glicose (do inglês, *glicose tolerance test*)

GTV: volume bruto do tumor (do inglês, *gross tumor volume*)

H: altura (do inglês, *height*)

H^+: íon de hidrogênio

H_2O_2: peróxido de hidrogênio

HAAF: hipoglicemia neuropática (do inglês, *hipoglicemia associated autoimune failure*)

HAC: hiperplasia adrenal congênita

HAI: hiperaldosteronismo idiopático

HAP: hiperaldosteronismo primário

HAPr: hiperplasia adrenal primária

HAS: hipertensão arterial sistêmica

HbA1C: hemoglobina glicada

HBV: vírus da hepatite B (do inglês, *hepatitis B virus*)

HC-FMUSP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

HCC: carcinoma hepatocelular (do inglês, *hepatocellular carcinoma*)

hCG: gonadotrofina coriônica humana (do inglês, *human chorionic gonadotropin*)

$HCO3^-$: bicarbonato

hCRH: hormônio liberador de corticotrofina humano (do inglês, *human corticotropin-releasing hormone*)

HCV: vírus da hepatite C (do inglês, *hepatitis C virus*)

HDL: lipoproteína de alta densidade (do inglês, *high density lipoprotein*)

HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade (do inglês, *high density lipoprotein-cholesterol*)

HE: hematoxilina-eosina

hGH: hormônio do crescimento humano (do inglês, *human growth hormone*)

HHA: eixo hipotálamo-hipófise-adrenal

HHG: eixo hipotálamo-hipófise-gônadas

HHI: hipogonadismo hipogonadotrófico isolado

HHT: eixo hipotálamo-hipófise-tireoide

HIC: hipertensão intracraniana

HIV: vírus da imunodeficiência humana (do inglês, *human immunodeficiency virus*)

HLA: antígeno leucocitário humano (do inglês, *human leukocyte antigen*)

HMG-CoA: beta-hidroximetilglutaril CoA

HNF: fator nuclear de hepatócito (do inglês, *hepatocyte nuclear fator*)

HOMA: *Homeostatic Model Assesment*

HOMA-IR: *Homeostatic Model Assesment for Insuline Resisteance*

HP: hipoparatireoidismo

HPB: hiperplasia prostática benigna

HPL: hormônio lactogênico placentário (do inglês, *human placental lactogen*)

HPLC: cromatografia líquida de alta performance (do inglês, *high-performance liquid chromatography*)

HPP: hiperpartireoidismo primário

HR-PqCT: tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução (do inglês, *high resolution peripheral quantitative computed tomography*)

HSA: hemorragia subaracnóidea

HSD: hidroxiesteroide desidrogenase

IAM: infarto agudo do miocárdio

IBAT: transportador intestinal de ácidos biliares (do inglês, *intestinal bile acid transporter*)

IBP: inibidor de bomba de prótons

IC: idade cronológica

ICAM: molécula de adesão intracelular (do inglês, *intercellular adhesion molecule*)

ICC: insuficiência cardíaca congestiva

IDA: ingestão diária aceitável

IDF: International Diabetes Federation

IDL: lipoproteína de intensidade intermediária (do inglês, *intermediate density lipoprotein*)

iECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina

IFMA: imunofluorimétrico

IFN: interferon

IFN-alfa: interferon alfa

IG: idade gestacional

IGF: fator de crescimento semelhante à insulina (do inglês, *insulin-like growth factor*)

IGFBP: proteína de ligação do IGF (do inglês, *IGF binding proteins*)

IGFR: receptor do fator de crescimento semelhante à insulina

IGT: intolerância a carboidratos (do inglês, *impaired glucose tolerance*)

IH: imuno-histoquímica

IKK-B: inibidor do fator nuclear kappa beta (do inglês, *nuclear factor kappa-B inhibitor*)

IL: interleucina

IM: intramuscular

IMAO: inibidores da monoaminoxidase

IMC: índice de massa corporal

INR: razão normalizada internacional (do inglês, *international normalized ratio*)

INSIG: gene de estimulação da insulina (do inglês, *insulin stimulation gene*)

Inv: inversão

IO: idade óssea

IP2: peptídio de intervenção 2 (do inglês, *intervening peptide 2*)

IPEX: imunodeficiência, poliendocrinopatia, enteropatia e ligado ao X (do inglês, *immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy and X-linked*)

IR: índice de resistência

IRA: insuficiência renal aguda

IRC: insuficiência renal crônica

IRMA: anormalidade microvascular intrarretiniana (do inglês, *intraretinal microvascular abnormality*)

IRMA: imunorradiométrico

IRS: substrato do receptor de insulina (do inglês, *insulin receptor substrate*)

ISRS: inibidor seletivo de recaptação de serotonina

ITB: índice tornozelo-braquial

ITT: teste de tolerância à insulina (do inglês, *insulin tolerance test*)

IV: intravenoso

IVAS: infecção de vias aéreas superiores

JAK: janus quinase (do inglês, *janus kinase*)

JNK: Jun N-terminal quinase

K: potássio

kg: kilograma

ℓ: litros

L1-L4: vértebras L1-L4 da coluna lombar

LADA: diabetes autoimune latente do adulto (do inglês, *latent autoimunne diabetes in adults*)

LBP: proteínas ligadoras de lipopolissacarídios (do inglês, *lipid binding proteins*)

LCAT: lecitina-colesterol aciltransferase

LDH: lactato desidrogenase (do inglês, *lactate dehydrogenase*)

LDL: lipoproteína de baixa densidade (do inglês, *low density lipoprotein*)

LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa densidade (do inglês, *low density lipoprotein-cholesterol*)

LDLR: receptor de lipoproteína de baixa densidade (do inglês, *low density lipoprotein receptor*)

LES: lúpus eritematoso sistêmico

LH: hormônio luteinizante (do inglês, *luteinizing hormone*)

LH-r: receptor de hormônio luteinizante (do inglês, *luteinizing hormone receptor*)

LHS: lipase hormônio sensível

LHX4: *LIM homebox gene-4*

LIN: limite inferior da normalidade

LLH: lipase hepática

LP: lipoproteína

Lp a: lipoproteína (a)

LPL: lipoproteína lipase

LPS: lipopolissacarídeos

LRP-1: proteína 1 relacionada ao receptor da lipoproteína de baixa densidade (do inglês, *low density lipoprotein receptor related protein 1*)

LSN: limite superior da normalidade

LT4: levotiroxina

LXR: receptor X do fígado (do inglês, *liver receptor X*)

M-CSF: fator estimuladorde de colônia de macrófago (do inglês, *macrophage colony stimulating factor*)

MAO: monoamina oxidase

MAPK: proteína quinase mitógeno ativada (do inglês, *mitotic activating protein*

kinase)

MBG: membrana basal glomerular

MCA: síndrome de McCune-Albright (do inglês, *McCune-Albright syndrome*)

MCH: hormônio concentrador de melanina (do inglês, *melanin concentrating hormone*)

MCP-1: proteína quimiotática de monócitos 1 (do inglês, *monocyte chemoattractant protein-1*)

MCR1: receptor de melanócito tipo 1 (do inglês, *melanocortin 1 receptor*)

MCT8: transportador monocarboxilato 8 (do inglês, *monocarboxylate transporter 8*)

MEPE: fosfoglicoproteína de matriz extracelular (do inglês, *matrix extracellular phosphoglycoprotein*)

MEV: mudanças de estilo de vida

Mg: magnésio

MHC: complexo de histocompatibilidade principal (do inglês, *major histocompatility complex*)

MIBG: meta-iodobenzilguanidina

MIDD: diabetes e surdez de herança materna (do inglês, *maternally inherited diabetes and deafness*)

MIT: monoiodotironina

mℓ: mililitros

MMP: metaloproteinase de matriz (do inglês, *matrix metaloproteinase*)

MMZ: metimazol

MODY: diabetes da maturidade com início no jovem (do inglês, *maturity onset diabetes of the young*)

MPA: medroxiprogesterona

MPT: proteína de transferência microssomal de lipídes (do inglês, *microsomal triglyceride transfer protein)*

MR: receptor de mineralocorticoide (do inglês, *mineralocorticoid receptor*)

MS: Ministério da Saúde

MSH: hormônio estimulador do melanócito (do inglês, *melanocite stimulant hormone*)

MTF: metformina

mTOR: proteína-alvo da rapamicina em mamíferos (do inglês, *mammalian targer of rapamycin*)

MTP: proteína de transferência microssomal de lipídes (do inglês, *microsomal triglyceride transfer protein*)

NA: noradrenalina

NaCl: cloreto de sódio

NAD: neuropatia autonômica diabética

NAD: nicotinamida adenina dinucleotídio (do inglês, *nicotinamide adenine dinucleotide*)

NADH: nicotinamida adenina dinucleotídio reduzida (do inglês, *reduced nicotinamide adenine dinucleotide*)

NADP: nicotinamida adenina dinucleotídio fosfato (do inglês, *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*)

NADPH: nicotinamida adenina dinucleotídio fosfato reduzida (do inglês, *reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*)

NAF: escore de atividade da NAFLD (do inglês, *NAFLD activity score*)

NAFLD: doença gordurosa hepática não alcoólica (do inglês, *non alcoholic fatty liver disease*)

NASH: esteato-hepatite não alcoólica (do inglês, *nonalcoholic steatohepatitis*)

NCEP ATP-III: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III

NCHS: National Center for Health Statistics

NEJM: *New England Journal of Medicine*

NEM: neoplasia endócrina múltipla

NEM1: neoplasia endócrina múltipla tipo 1

NEM2: neoplasia endócrina múltipla tipo 2

NES: síndrome do comer noturno (do inglês, *night eating syndrome*)

NF: não funcionantes

NF1: neurofibromatose 1

NGSP: *National Glycohemoglobin Standardization Program*

NIH: National Institute of Health

NIPHS: hipoglicemia hiperinsulinêmica pancreatogênica não-insulinoma (do inglês, *noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome*)

NIS: cotransportador sódio-iodeto (do inglês, *sodium-iodide symporter*)

NO: oxido nítrico

NOF: exame neuro-oftalmológico

NPC1L1: proteína Niemann-Pick C1 L1 (do ingles, *Niemann-Pick C1-like protein*)

NPH: protamina neutra Hagedorn (do ingles, *neutral protamine Hagedorn*)

NPY: neuropeptídio Y

O_2: oxigênio

O_2^-: radicais livres superóxidos

OB-r: receptor do gene obese (do inglês, *obese receptor*)

OC: osteocalcina

oCRH: hormônio liberador de corticotrofina ovino (do inglês, *ovine corticotropin-releasing hormone*)

OHA: osteodistrofia hereditária de Albright

OHP: hidroxiprogesterona

OI: osteogênese imperfeita

OM: osteomalácia

OMS: Organização Mundial da Saúde

OP: osteoporose

OPG: osteoprotegerina

OPN: osteopontina

Osm: osmolaridade

OXM: oxintomodulina

P: fósforo

P: percentil

P1NP: fragmentos aminoterminais do pró-colágeno 1 (do inglês, *procollagen type 1 aminoterminal propeptide*)

P450scc: colesterol desmolase

PA: pressão arterial

PAAF: punção aspirativa por agulha fina

PAD: pressão arterial diastólica

PAI-1: inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (do inglês, *plasminogen activator inhibitor type 1*)

PAIS: síndrome da insensibilidade parcial aos androgênios (do inglês, *partial androgen insensibility syndrome*)

PARP: poli ADP-ribose polimerase

PAS: pressão arterial sistólica

PBEF: fator de estimulação de colônias de células pré-B (do inglês, *pre-B-cell colony*

enhancing factor)

PC: púbis-chão

PC1: pré-convertase 1

PCI: pesquisa de corpo inteiro

PCNA: antígeno nuclear de proliferação celular (do inglês, *proliferating cell nuclear antigen*)

PCR: proteína C reativa

PCR: reação em cadeia da polimerase (do inglês, *polimerase chain reaction*)

PCSK9: proproteína convertase subtilisin/kexin tipo 9

PDE5: fosfodiesterase

PEG: polietilenoglicol

PEG-V: pegvisomanto

PET: tomografia por emissão de pósitrons (do inglês, *positron emission tomography*)

PET-FDG-18: tomografia por emissão de pósitrons com 18-fluorodesoxiglicose

PGE: prostaglandina E

PHOSPHO-1: fosfatase órfã 1 (do inglês, *phosphatase orfan 1*)

PHP: pseudo-hiperparatireoidismo

Pi: fosfato

PI3K: fosfatidilinositol-3-quinase

PIF: fator de inibição da prolactina (do inglês, *prolactin inibing factor*)

PIG: pequeno para idade gestacional

PIT1/POU1F1: fator de transcrição positivo pituitário específico 1 (do inglês, *pituitary specific positive transcription factor 1*)

PKC: proteína quinase C

PLTP: proteína de transferência de fosfolipídios (do inglês, *phospholipid transfer protein*)

PNMT: enzima fenil-etanolamina-N-metil-transferase (do inglês, *phenylethanolamine N-methyl-transferase*)

PO: pós-operatório

POMC: pró-opiomelanocortina

POR: p450 óxido-redutase

PP: polidipsia primária

PP: polipeptídio pancreático

PP: proteína P ribossomal

PP: puberdade precoce

PPAR: receptor do preliferador ativado de peroxissoma (do inglês, *peroxisome proliferator-activated receptor*)

PPDG: puberdade precoce dependente de gonadotrofinas

PPHP: pseudo-pseudo-hiperparatireoidismo

PPi: pirofosfato

PPIG: puberdade precoce independente de gonadotrofinas

PPNAD: doença adrenal nodular pigmentada primária (do inglês, *primary pigmented nodular adrenocortical disease*)

PPY: peptídeo YY

PRF: fator estimulador da prolactina (do inglês, *prolactin releasing factor*)

PRL: prolactina

PRL-r: receptor de prolactina (do inglês, *prolactin receptor*)

PROP-1: profeta de Pit 1

PS: pronto-socorro

PSA: antígeno prostático específico (do inglês, *prostate-specific antigen*)

PSOF: pesquisa de sangue oculto nas fezes

PTH: paratormônio

PTH-rp: peptídeo semelhante ao PTH (do inglês, *PTH-related peptide*)

PTP1B: proteína tirosina fosfatase 1B

PTTG: gene transformador de tumor hipofisário (do inglês, *pituitary tumor transforming gene*)

PTU: propiltiouracil

PTV: volume-alvo planejado (do inglês, *planning target volume*)

PV: púbis-vértice

PVN: núcleo paraventricular (do inglês, *paraventricular nucleus*)

QI: coeficiente de inteligência

QM: quilomícrons

QR: quociente respiratório

qsp: quantidade suficiente para

QT: quimioterapia

qTC: tomografia computadorizada quantitativa (do inglês, *quantitative computed tomography*)

RAA: renina angiotensina aldosterona

RAI: radioiodo

RANK: receptor ativador do fator nuclear kappa-B (do inglês, *receptor activator of nuclear factor kappa-B*)

RANKL: ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa-B (do inglês, *receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*)

RAR: razão aldosterona-renina

RCCD: retardo constitucional de crescimento e desenvolvimento

RCIU: retardo do crescimento intrauterino

RD: retinopatia diabética

RDA: recomendação de ingestão diária (do inglês, *recommended dietary allowance*)

REE: requerimento energético estimado

REM: movimento rápido dos olhos (do inglês, *rapid eye movement*)

RET: rearranjado durante a transfecção (do inglês, *rearranged during transfection*)

RH: reposição hormonal

rhGH: hormônio do crescimento recombinante humano (do inglês, *recombinant human growth hormone*)

RHT: resistência aos hormônios tireoidianos

RI: resistência à insulina

RIE: radioimunoensaio

RIT: radioiodoterapia

RM: ressonância magnética

RN: recém-nascido

RNA: ácido ribonucleico (do inglês, *ribonucleic acid*)

RNA 3´UTR: região 3 do RNA não traduzida

RNA 5´UTR: região 5 do RNA não traduzida

RNAm: RNA mensageiro

ROS: espécies reativas de oxigênio (do inglês, *reactive oxygen species*)

RR: risco relativo

RT: radioterapia

RXR: receptor do retinoide X (do inglês, *retinoid X receptor*)

RYGB: derivação gástrica em Y de Roux (do inglês, *Roux-en-Y gastric bypass*)

s-DHEA: sulfato de de-hidroepiandrosterona

SAE: secreção ectópica de ACTH (do inglês, *ectopic ACTH secretion*)

SAI: síndrome de insuficiência androgênica (do inglês, *androgen insensitivity syndrome*)

SAOS: síndrome da apneia obstrutiva do sono

SARA: síndrome da angústia respiratória aguda

SBD: Sociedade Brasileira de Diabetes

SBEM: Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia

SC: síndrome de Cushing

SC: subcutâneo

SCA: síndrome coronariana aguda

SCAP: proteína de ativação de clivagem do SREBP (do inglês, *SREBG cleavage activating protein*)

SCOUT: *Sibutamine Cardiovacular Outcome Trial*

SCPS: síndrome cerebral perdedora de sal

SDH: succinato desidrogenase (do inglês, *succinatedehydrogenase*)

SERM: moduladores seletivos dos receptores de estrogênio (do inglês, *selective estrogen receptor modulators*)

SF: soro fisiológico

SF1: fator esteroidogênico 1 (do inglês, *steroidogenic factor 1*)

SG: soro glicosado

SGLT: cotransportador de sódio-glicose (do inglês, *sodium glucose cotransporter*)

SH: altura sentado (do inglês, *sitting height*)

SHBG: globulina ligadora de hormônios sexuais (do inglês, *sex hormone-binding*

globulin)

SIADH: síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético (do inglês, *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*)

SICI: sistema de infusão contínua de insulina

SNA: sistema nervoso autônomo

SNC: sistema nervoso central

SNP: polimorfismo de nucelotídio único (do inglês, *single nucleotide polymorfism*)

SNP: sistema nervoso periférico

SOCS3: supressor da sinalização de citocina 3 (do inglês, *suppressor of cytokine signaling 3)*

SOD: superoxidodesmutase

SOM230: pasireotide

SON: núcleo supraóptico (do inglês, *supraoptic nucleus*)

SOP: síndrome dos ovários policísticos

SPA: síndrome poliglandular autoimune

SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona

SRB1: receptor *scavanger* classe b tipo 1 (do inglês, *scavenger receptor class B member 1*)

SREBP: proteína de ligação do elemento regulador do esterol (do inglês, *sterol regulatory element binding protein*)

SRY: região determinante do sexo no cromossomo Y (do inglês, *sex determining region Y chromosome*)

SSTR: receptor para somatostatina (do inglês, *somatostatin receptor*)

STAMP2: proteína transmembrana-seis de próstata (do inglês, *six transmembrane protein of prostate 2*)

StAR: proteína regulatória aguda esteroidogênica (do inglês, *steroidogenic acute regulatory protein*)

STAT3: transdutor de sinal e ativador da transcrição 3 (do inglês, *signal transducer and activator of transcription 3*)

STORM: *Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance*

SUS: Sistema Único de Saúde

SUV: valor de absorção padronizado (do inglês, *standardized uptake value*)

T: timina

T3: tri-iodotironina

T4: tetraiodotironina

TAP: tempo de atividade da protrombina

TBG: globulina ligadora de tiroxina (do inglês, *thyroxine-binding glubulin*)

Tc: tecnécio

TC: tomografia computadorizada

TCAP: transtorno de compulsão alimentar periódica

TCD: túbulo contorcido distal

TCE: traumatismo cranioencefálico

TCM: triglicérideos de cadeia média

TCP: túbulo contorcido proximal

TCQ: tomografia computadorizada quantitativa

TDAH: transtorno do déficit de atenção e hiperatividade

TEF: fator embriológico tireotrófico (do inglês, *thyrotroph embryonic factor*)

TEV: tromboembolismo venoso

TFG: taxa de filtração glomerular

Tg: tireoglobulina

TG: triglicerídeos

TGF: fator de transformação do crescimento (do inglês, *transforming growth factor*)

TGI: trato gastrointestinal

TGO: transaminase glutâmico-oxalacética

TGP: transaminase glutâmico-pirúvica

TH: altura-alvo (do ingles, *target height*)

ThOX 1 e 2: oxidase da tireoide 1 e 2 (do inglês, *thyroid oxidase 1 and 2*)

THRA: receptor alfa de hormônio tireoidiano (do inglês, *thyroid hormone receptor* alpha)

THRB: receptor beta de hormônio tireoidiano (do inglês, *thyroid hormone receptor beta*)

TIO: osteomalácia induzida por tumor (do inglês, *tumor-induced osteomalacia*)

TM: capacidade tubular máxima (do inglês, *tubular maximum capacity*)

TNF: tumor não funcionante

TNF-alfa: fator de necrose tumoral alfa (do inglês, *tumor necrosis factor alpha*)

TNM: classificação dos tumores malignos (do inglês, *malignant melanoma staging*)

TOC: transtorno obsessivo compulsivo

TPM: tensão pré-menstrual

TPO: tiroperoxidase

TR: receptor de hormônio tireoidiano (do inglês, *thyroid hormone receptor*)

TRAb: anticorpo antirreceptor de TSH (do inglês, *TSH anti-receptor antibodies*)

TRH: hormônio liberador de tireotrofina (do inglês, *thyrotropin releasing hormone*)

TSH: hormônio tireoestimulante (do inglês, *thyroid stimulating hormone*)

TT: tireoidectomia total

TTF: fator de transcrição da tireoide (do inglês, *thyroid transcription factor*)

TTGO: teste de tolerância de glicose oral

TTOG 75 g: teste de tolerância oral à glicose com 75 g

TTPA: tempo de tromboplastina parcialmente ativada

U: uracila

UCP1: proteína desacopladora 1 (do inglês, *uncoupling protein 1*)

UFC: cortisol livre urinário (do inglês, *urinary free cortisol*)

UH: unidades Hounsfield

UI: unidades internacionais

UICC: Union for International Cancer Control

UKPDS: *United Kingdom Prospective Diabetes Study*

USG: ultrassonografia

USGTV: ultrassonografia transvaginal

VADT: *Veterans Affairs Diabetes Trial*

VC: velocidade de crescimento

VCAM: molécula de adesão celular vascular (do inglês, *vascular cell adhesion molecule*)

VCT: valor calórico total

VDR: receptor de vitamina D (do inglês, *vitamin D receptor*)

VE: ventrículo esquerdo

VEGF: fator de crescimento endotelial vascular (do inglês, *vascular endothelial growth fator*)

VHL: síndrome de von Hippel-Lindau

VHS: velocidade de hemossedimentação

VIP: peptídeo vasoativo intestinal (do inglês, *vasoactive intestinal peptide*)

VLCD: dieta de muito baixa caloria (do inglês, *very low calorie diet*)

VLDL: lipoproteína de muito baixa densidade (do inglês, *very low density lipoprotein*)

VLDL-c: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade (do inglês, *very low density lipoprotein-cholesterol*)

VMA: ácido vanilmandélico (do inglês, *vannillyl mandelic acid*)

VNTR: repetição *in tandem* de número variável (do inglês, *variable number tandem repeat*)

VO: via oral

VR: valor de referência

VUH: veículo de ultra-absorção hormonal

XENDOS: *Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects*

XPID: ligado ao X, poliendocrinopatia, imunodeficiência e diarreia (do inglês, *X-linked, polyendocrinopathy, immune disfuction and diarrhea*)

WnT: via de sinalização WnT

Sumário

Seção 3 | Doenças Osteometabólicas

Seção 4 | Neuroendocrinologia

Seção 9 | Diabetes Melito

Seção 1

Adrenal

- Patrícia Sales
- Augusto Santomauro
- Marina Cunha Silva
- Paula Pires
- Tassiane Alvarenga
- Larissa Pereira Marcon

1

Esteroidogênese Adrenal

Anatomia das adrenais

As adrenais são glândulas piramidais com cerca de 4 g e aproximadamente 4 cm de comprimento, 2 cm de altura e 1 cm de espessura. Elas estão localizadas repousadas sobre o rim, em sua face posteromedial, e são divididas em córtex (porção mais periférica), derivado do tecido mesodérmico, e medula adrenal (porção mais interna), derivada da crista neural. O córtex adrenal é dividido anatomicamente em três camadas:

- Zona glomerulosa: localiza-se abaixo da cápsula e corresponde a 15% do córtex, podendo variar de tamanho conforme a ingesta de sal do paciente. Esta camada contém células em formato espiral e é responsável pela produção de aldosterona
- Zona fasciculada: encontra-se abaixo da zona glomerulosa e compreende 75% do córtex adrenal. Esta camada contém células em cordões radiais, ricas em lipídios, responsáveis pela produção de cortisol
- Zona reticulada: separa a zona fasciculada da medula adrenal e é composta por célu irregulares, correspondentes a 10% do córtex adrenal. É responsável pela síntese de andrógenos adrenais.

A irrigação arterial das adrenais é bem rica, originando-se de aproximadamente 12 ramos arteriais pequenos provenientes da aorta e das artérias frênica, renal, intercostais, entre outras. A drenagem venosa ocorre pela veia adrenal direita (que é curta e desemboca diretamente na veia cava) e pela veia adrenal esquerda (que é longa e desemboca na veia renal esquerda, a qual, por sua vez, desemboca na veia cava).

Esteroidogênese adrenal

Todos os hormônios esteroides derivam de uma estrutura composta por três anéis de seis carbonos e um anel de cinco carbonos (Figura 1.1), formando moléculas com 18 a 21 carbonos, conforme o tipo de hormônio. Os glicocorticoides e os mineralocorticoides têm 21 carbonos; os andrógenos, 19; e os estrógenos, 18.

O colesterol é o precursor de todos os hormônios esteroides adrenais. As células do córtex adrenal têm receptores BE para captar lipoproteínas de baixa densidade (LDL) da circulação e aproveitar o colesterol para síntese hormonal. Uma vez captado o colesterol da LDL é desesterificado para ficar em sua forma livre, sendo transportado da membrana externa para a membrana interna da mitocôndria, onde é utilizado para iniciar a esteroidogênese adrenal.

A proteína regulatória aguda esteroidogênica (StAR) é a enzima limitante para a regulação aguda da esteroidogênese, que promove a passagem do colesterol da membrana externa da mitocôndria para a membrana interna. A StAR regula a produção hormonal de maneira rápida, em minutos. Sua atividade é estimulada pelo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), produzido na hipófise, que consegue estimular a síntese de glicocorticoides agudamente. Esta é a primeira etapa da síntese dos hormônios esteroides.

Do colesterol utilizado na esteroidogênese, 90% é originado do LDL-c captado do sangue pelos receptores BE da adrenal. No entanto, as adrenais também são capazes de sintetizar o seu próprio colesterol pelo estímulo da enzima beta-hidroximetilglutaril CoA-redutase (HMGCoA-redutase), de modo que 10% do colesterol utilizado na esteroidogênese é de síntese própria local. Por essa razão, pacientes com deficiência de LDL (abetalipoproteinemia), de receptor BE (hipercolesterolemia familiar) ou da StAR conseguem sintetizar um pouco de hormônios esteroides, embora apresentem uma deficiência parcial desses hormônios, pois perdem a regulação fina da esteroidogênese, que é mediada pela ACTH ativando a StAR (não conseguem utilizar o colesterol captado do sangue).

Figura 1.1 Esteroidogênese adrenal.

Existem dois grupos de enzimas na esteroidogênese adrenal: o das enzimas do citocromo P450 (dividido em tipo 1 e tipo 2) e o das enzimas hidroxiesteroides desidrogenases (HSD). As enzimas do grupo P450 catalisam reações irreversíveis, de hidroxilação ou de clivagem carbono-carbono. As enzimas do grupo hidroxiesteroide desidrogenase catalisam reações reversíveis, de oxidação e redução.

As enzimas do citocromo P450 do tipo 1 têm localização mitocondrial e utilizam como cofatores a ferridoxina e a ferridoxina redutase, que, por sua vez, utilizam a nicotinamida adenina dinucleotídio fosfato reduzida (NADPH) como doador de elétrons. São elas: colesterol desmolase (P450scc), 11-beta-hidroxilase (CYP11B1) e aldosterona sintase (CYP11B2).

As enzimas do citocromo P450 do tipo 2 têm localização no retículo endoplasmático e utilizam como cofatores a enzima POR (P450 oxidorredutase) e o citocromo B5 (que é um cofator específico para ajudar na conversão da enzima 17-hidroxilase na sua isoforma 17,20-liase). São elas: 17-hidroxilase (CYP17A1), 17,20-liase (CYP17A1) e 21-hidroxilase (CYP21A2).

As enzimas do grupo hidroxiesteroide desidrogenase são: 3-beta-HSD 2, 17-beta-HSD, 5-alfarredutase e 11-beta-HSD 1 e 2.

Depois que o colesterol passa da membrana externa para a membrana interna das mitocôndrias via ação da enzima StAR, a próxima etapa da esteroidogênese é a clivagem desta molécula de colesterol pela enzima colesterol desmolase, formando um hormônio chamado pregnenolona. A enzima colesterol desmolase cliva a cadeia lateral do colesterol, retirando os carbonos 22 a 27 da cadeia, deixando a molécula de pregnenolona com apenas 21 carbonos.

Depois disso, a pregnenolona pode seguir dois caminhos. No primeiro caminho, a pregnenolona é modificada pela enzima 3-beta-HSD 2, que, além de desidrogenar o carbono 3 (tira um hidrogênio e faz uma ligação dupla do carbono 3 com o oxigênio), causa uma isomerização na ligação dupla do carbono 5, que agora vai para o carbono 4. Desta maneira, os hormônios da esteroidogênese que ainda não foram modificados pela 3-beta-HSD2 têm uma ligação dupla no carbono 5 (e são chamados de delta 5), e os hormônios que já passaram por esta ação enzimática têm a ligação dupla no carbono 4 (e são chamados de delta 4). Depois que a pregnenolona sofre ação da 3-beta-HSD2 ela passa a ser chamada de progesterona.

- Grupo dos hormônios delta 5: pregnenolona, 17- OH-pregnenolona, de-hidroepiandrosterona (DHEA)
- Grupo dos hormônios delta 4: todos os outros da esteroidogênese adrenal.

Toda pregnenolona presente na camada glomerulosa das adrenais segue este

caminho e se torna progesterona, seguindo uma sequência de modificações até se tornar a molécula de aldosterona. Isso ocorre porque a camada glomerulosa não tem a outra enzima capaz de modificar a molécula de pregnenolona, conhecida como 17-hidroxilase. Assim, toda pregnenolona da zona glomerulosa é convertida pela 3-beta-HSD2 em progesterona e depois percorre a sequência demonstrada a seguir até chegar à molécula de aldosterona.

Camada glomerulosa da adrenal

Colesterol → Pregnenolona → Progesterona → Desoxicorticosterona (DOCA) → Corticosterona → Aldosterona

A enzima aldosterona sintase, presente na zona glomerulosa das adrenais, tem a capacidade de converter a DOCA em corticosterona e a corticosterona em aldosterona.

O segundo caminho possível para a pregnenolona seria a sua modificação pela enzima 17-hidroxilase. A zona glomerulosa da adrenal não tem esta enzima, mas as camadas fasciculada e reticulada, sim. Assim, nestas camadas, a pregnenolona pode seguir um caminho alternativo e se tornar uma molécula chamada 17-hidroxipregnenolona (ou 17-OH-pregnenolona).

A 17-OH-pregnenolona, então, também pode seguir dois caminhos: ser convertida pela 3-beta-HSD2 em um composto delta 4 (17-OH-progesterona) ou ser convertida pela enzima chamada 17,20-liase, formando a molécula de DHEA. A enzima 17,20-liase é, na verdade, a mesma que a 17-hidroxilase, mas para que esta enzima obtenha a atividade de 17,20-liase, é necessária a presença do cofator citocromo B5. Na zona fasciculada da adrenal não existe o citocromo B5, de modo que não ocorre a atividade da 17,20-liase, e toda a 17-OH-pregnenolona formada sofrerá ação da 3-beta-HSD2, a fim de formar um composto delta 4, percorrendo a sequência demonstrada a seguir.

Camada fasciculada da adrenal

17-OH-pregnenolona → 17-OH-progesterona (17OHP) → 11-desoxicortisol (composto S) → Cortisol

O cortisol circula ligado a proteínas plasmáticas [globulina ligadora de glicocorticoides (CBG) e albumina]. Tem meia-vida de 70 a 120 min. Pode ser perifericamente inativado para cortisona pela enzima 11-beta-HSD tipo 2 (muito

presente no néfron distal, no qual protege os receptores de aldosterona da sua ativação pela ligação do cortisol), e a cortisona, por sua vez, também pode ser ativada novamente para cortisol pela ação da enzima 11-beta-HSD tipo 1, presente principalmente no fígado e no néfron proximal.

O cortisol produzido age em receptores nucleares de glicocorticoides (GR), apresentando efeitos diversos e difusos (uma vez que o GR está presente em quase todas as células do organismo), como alterações metabólicas (ativação da gliconeogênese hepática, hiperglicemia, lipólise), efeito imunomodulatório (ação anti-inflamatória), inibição da síntese proteica, de colágeno e de formação dos osteoblastos, aumento da sensibilidade às catecolaminas e alterações hormonais [inibição do hormônio tireoestimulante (TSH) e do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH)] entre outros.

Camada reticulada da adrenal

17-OH-pregnenolona → DHEA → Androstenediona → Testosterona

A zona reticulada é rica em citocromo B5, e a partir da adrenarca ocorre grande atividade de 17,20-liase, de modo a privilegiar a conversão da 17-OH-pregnenolona em DHEA (que tem atividade androgênica). A DHEA, por sua vez, pode ser modificada pela 3-beta-HSD2 para virar o composto delta 4 chamado androstenediona, que pode ser convertida pela 17-beta-HSD3 em testosterona (todos com atividade androgênica). Apesar de na camada reticular também poder haver conversão da 17OHP em androstenediona diretamente pela ação da 17,20-liase, na prática esta conversão é irrisória, e predomina a produção de testosterona vinda da androstenediona, originária da modificação da DHEA pela 3-beta-HSD2.

A DHEA também pode ser sulfatada na zona reticulada das adrenais pela enzima DHEA sulfotransferase, formando o sulfato de DHEA (s-DHEA).

O organismo humano tem quatro tipos diferentes de 17-beta-HSD:

- Tipo 1: presente nos ovários e na placenta, ativa a estrona (E1) em estradiol (E2)
- Tipo 3: presente nos testículos e nas adrenais, ativa a androstenediona em testostero
- Tipos 2 e 4: fazem as reações inversas (inativam estradiol em estrona e testosterona em androstenediona).

Uma vez formada, a testosterona pode ser convertida em de-hidrotestosterona (DHT) pela enzima 5-alfarredutase. Existem dois tipos de 5-alfarredutase no organismo, ambos convertem testosterona em DHT:

- Tipo 1: presente nos tecidos periféricos, mais ativo na adolescência
- Tipo 2: presente nos tecidos reprodutivos.

Regulação da síntese hormonal das camadas do córtex adrenal

■ Zona fasciculada

O hormônio liberador de corticotrofina (CRH) hipotalâmico estimula a secreção de pró-opiomelanocortina (POMC) pelos corticotrofos da hipófise anterior. A POMC será clivada em betalipoproteína, que dará origem a gamalipoproteína e betaendorfinas; em pró-ACTH, que dará origem a ACTH e peptídio N-terminal; e em pró-MSH, que resulta em alfa, beta e gama-melanocortina (MSH).

Outros estímulos para a secreção de ACTH pelos corticotrofos são a desmopressina (DDAVP), citocinas inflamatórias, hipotensão, hipoglicemia, febre, trauma, lesões teciduais e situações de estresse no organismo. A secreção do ACTH ocorre de forma pulsátil, com os pulsos maiores pela manhã e os menores ao longo do dia, reduzindo ainda mais à noite.

O ACTH será então o principal estímulo para a zona fasciculada do córtex adrenal sintetizar glicocorticoides. Estes, por sua vez, exercem *feedback* negativo com a adeno-hipófise, reduzindo a síntese de ACTH. Pacientes que utilizam corticoterapia exógena prolongada podem ter seu eixo hipotálamo-hipófise-adrenal suprimido por meses ou até anos, dependendo da dose, do tempo e do tipo de corticoide utilizado.

Ao se ligar ao receptor de ACTH nas células da zona fasciculada do córtex adrenal ocorre estímulo agudo da esteroidogênese via ativação da síntese e da atividade da StAR. Ocorre também estímulo crônico à esteroidogênese após 24 a 36 h de exposição ao ACTH, via ativação da síntese e da atividade das enzimas do grupo do citocromo P450, dos seus cofatores, dos receptores para LDL-c e para HDL-c e da atividade da HMGCoA-redutase. O ACTH induz hiperplasia e hipertrofia das adrenais, e sua ausência induz à atrofia das glândulas em 4 semanas.

Zona glomerulosa

A aldosterona é sintetizada na zona glomerulosa sob estímulo principal do aumento dos níveis de angiotensina II (ATII) e do potássio. O ACTH também pode influenciar um pouco esta síntese (10 a 20%), mas não é o seu regulador principal, uma vez que só consegue estimular as enzimas iniciais da síntese de aldosterona.

A queda do volume sanguíneo circulante efetivo é percebida por baroceptores do aparelho justaglomerular, sendo este o principal estímulo fisiológico para ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Ocorre então liberação de renina pelos rins, a qual catalisa a conversão do angiotensinogênio (produzido principalmente pelo fígado) em angiotensina I. Esta, por sua vez, é convertida, nas células endoteliais pulmonares, em angiotensina II pela ação da enzima conversora de angiotensina (ECA). Tanto a ATII (via receptores AT2) quanto o potássio estimulam a atividade da aldosterona sintase (enzima que converte DOCA em corticosterona, e esta em aldosterona).

A aldosterona é sintetizada exclusivamente pela zona glomerulosa, pois a expressão da enzima aldosterona sintase é exclusiva desta camada. Tem ligação mínima com as proteínas plasmáticas e meia-vida de 15 a 20 min.

A aldosterona age em receptores nucleares, conhecidos como receptores de mineralocorticoides, promovendo reabsorção de sódio e excreção de potássio (no túbulo contorcido distal e no tubo coletor renal). Também apresenta efeitos extrarrenais, como ação inotrópica positiva no coração, indução de fibrose cardíaca e regulação do tônus simpático no sistema nervoso central.

Outros compostos, como DOCA, corticosterona e cortisol, quando em altas concentrações, também podem se ligar aos receptores de aldosterona e causar certo agonismo e atividade do receptor de mineralocorticoide.

Os receptores de mineralocorticoides e de glicocorticoides têm elevada homologia, e o cortisol é capaz de se ligar ao receptor de mineralocorticoide com alta afinidade. Existem alguns mecanismos fisiológicos que reduzem essa ligação e, assim, a ação mineralocorticoide do cortisol em condições normais:

- Presença da enzima 11-beta-HSD tipo 2 nas células-alvo da aldosterona. Essa enzima converte o cortisol em cortisona (forma menos ativa e com menor afinidade pelo

receptor de mineralocorticoide)

- Maior ligação do cortisol às proteínas plasmáticas (principalmente CBG)
- Dissociação lenta da aldosterona de seus receptores.

Zona reticulada

A zona reticulada das adrenais é responsável pela produção de DHEA, s-DHEA e um pouco de androstenediona, testosterona, estrona e estradiol. O DHEA é precursor crucial para a síntese dos esteroides sexuais e pode exercer efeito androgênico ou estrogênico, conforme a atividade das enzimas 3-beta-HSD e aromatase.

O DHEA é a forma ativa biologicamente e que pode ser convertida em outros andrógenos. O s-DHEA é inativo biologicamente e representa apenas o estoque circulante de DHEA, pois fica em equilíbrio com o DHEA, podendo um ser convertido no outro pela enzima DHEA sulfotransferase. A dosagem de s-DHEA é muito mais fácil e confiável do que a de DHEA. Os androgênios de origem adrenal correspondem a aproximadamente 50% dos androgênios nas mulheres em pré-menopausa. Nos homens, esta proporção é muito menor.

A secreção da camada reticulada é estimulada pelo ACTH e também por outros fatores ainda pouco explicados e conhecidos na atualidade.

Uma adrenal adulta secreta cerca de 10 a 20 mg/dia de cortisol, 100 a 150 µg/dia de aldosterona, 4 mg/dia de DHEA, 7 a 15 mg/dia de s-DHEA, 1,5 mg/dia de androstenediona e 0,05 mg/dia de testosterona.

Sugestões de leitura

John ME, John MC, Simpson ER, Waterman MR. Regulation of cytochrome P-45011 beta gene expression by adrenocorticotropin. *J Biol Chem.* 1985;260(5760).

Melmed SK, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams textbook of endocrinology.* 12ª ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2011.

Miller WL. Molecular biology of steroid hormone synthesis. *Endocr Rev*. 1988;9(295).

Penning TM. Molecular endocrinology of hydroxysteroid dehydrogenases. *Endocr Rev*. 1997;18(281).

Simpson ER, Waterman MR. Regulation of the synthesis of steroidogenic enzymes in adrenal cortical cells by ACTH. *Annu Rev Physiol.* 1988;50(427).

Stocco DM, Clark BJ. Regulation of the acute production of steroids in steroidogenic cells. *Endocr Rev.* 1996;17(221).

Waterman MR. A rising StAR: an essential role in cholesterol transport. *Science.* 1995;267(1780).

White PC, Curnow KM, Pascoe L. Disorders of steroid 11 beta-hydroxylase isozymes. *Endocr Rev.* 1994;15(421).

White PC. Disorders of aldosterone biosynthesis and action. *N Engl J Med.* 1994;331(250).

2

Síndrome de Cushing ACTH-independente

Definição

A síndrome de Cushing (SC) é uma condição resultante da exposição prolongada a quantidades excessivas de glicocorticoides livres circulantes. Essa pode ser decorrente da administração terapêutica prolongada de glicocorticoides (SC exógena ou iatrogênica) ou da hiperprodução crônica de glicocorticoides (SC endógena). Nessa última, a causa da hiperprodução de cortisol pode ser hormônio adrenocorticotrófico ou corticotrofina (ACTH)-dependente (doença de Cushing e síndrome da secreção ectópica de ACTH, abordados detalhadamente na Seção 4 – Neuroendocrinologia) ou ACTH-independente.

A SC ACTH-independente corresponde a 20 a 30% dos casos de SC. Em geral, são causados por um adenoma ou carcinoma adrenal produtor de cortisol e, mais raramente, por outras causas detalhadas neste capítulo.

Etiologia

As etiologias de SC ACTH-independente endógena são:

- Adenoma adrenal produtor de cortisol: 60%
- Carcinoma adrenal: 40%
- Hiperplasia adrenal macronodular ACTH-independente (AIMAH): < 1%
- Doença adrenal nodular pigmentada primária (PPNAD) associada ao complexo de Carney: < 1%
- Produção ectópica em tumores testiculares, ovarianos, restos adrenais testiculares, síndrome de McCune-Albright (hiperplasia adrenal nodular), feocromocitoma secretor de cortisol: raramente.

Quadro clínico

Os sinais associados à SC são extremamente variados e diferem em sua gravidade, sendo, muitas vezes, inespecíficos. Problemas relacionados a hipertensão arterial e diabetes melito são comuns, bem como o aparecimento de osteopenia ou de osteoporose sem causa aparente.

Ganho de peso, letargia, fraqueza, irregularidades menstruais, hipogonadismo hipogonadotrófico, amenorreia, perda da libido, hirsutismo, acne, alopecia androgênica, síndrome dos ovários policísticos (SOP), estrias cutâneas purpúricas, pletora facial, resistência à insulina, acantose *nigricans*, dislipidemia, hipercoagulabilidade e aumento no risco de eventos tromboembólicos, déficit de crescimento e de puberdade em crianças, infecções de repetição, depressão e psicose são sintomas classicamente associados ao hipercortisolismo. Entre os sinais mais específicos, há fragilidade capilar, com aparecimento de equimoses, miopatia proximal e estrias violáceas mais largas que 1 cm. Em crianças, os achados mais comuns são a diminuição da velocidade de crescimento – o cortisol antagoniza a ação do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) na placa de crescimento – e o ganho de peso.

Nos casos de SC exógena, os sintomas mais comuns costumam ser diferentes dos da SC endógena. Dentre os mais relacionados, há pressão intraocular elevada, catarata subcapsular, hipertensão intracraniana benigna, necrose asséptica da cabeça de fêmur, osteoporose e pancreatite.

Deve-se lembrar que a hiperpigmentação que ocorre nos casos de doença de Cushing ou de secreção ectópica de ACTH não acontece na SC ACTH-independente, uma vez que essa hiperpigmentação é consequência do excesso de hormônio estimulador de melanócito alfa (alfa-MSH), um dos hormônios derivados da pró-opiomelanocortina (POMC), precursora de ACTH. No hipercortisolismo ACTH-independente ocorre supressão da POMC e de ACTH, de modo que o alfa-MSH também estará baixo e, por isso, não ocorre hiperpigmentação.

Diagnóstico

O diagnóstico de SC é estabelecido diante de um paciente com confirmação do

hipercortisolismo por meio de, pelo menos, dois testes positivos dentre os quatro disponíveis (cortisol livre urinário de 24 h, cortisol sérico à meia-noite, cortisol salivar à meia-noite e cortisol às 8 h da manhã após 1 mg de dexametasona às 23 h do dia anterior). Nenhum desses testes tem acurácia de 100% e, dependendo da causa suspeita de SC e das comorbidades do paciente, pode-se preferir um teste ao outro. Nos casos de incidentalomas adrenais, o melhor teste para avaliação do hipercortisolismo é o de supressão com 1 mg de dexametasona. Nos casos de gravidez e estrogenioterapia, preferir testes com dosagem do cortisol livre e não total, como cortisol salivar e cortisol urinário livre, uma vez que a globulina ligadora do cortisol (CBG) fica aumentada diante de níveis elevados de estrogênio, podendo provocar aumento no nível do cortisol total (ligado à CBG). Nos casos de insuficiência renal crônica, evitar a dosagem do cortisol urinário. Para mais detalhes sobre o diagnóstico de hipercortisolismo, ver o Capítulo 48, na Seção 4 – Neuroendocrinologia.

Após a confirmação do hipercortisolismo, o próximo passo é a dosagem de ACTH entre 8 h e 9 h da manhã. Esse é rapidamente degradado por proteases plasmáticas à temperatura ambiente, o que pode resultar em valores falsamente baixos. Por isso, orienta-se coletar sempre duas amostras para confirmação e mantê-las no gelo após a coleta.

Na vigência de um hipercortisolismo confirmado com o ACTH < 5 pg/mℓ, caracteriza-se a SC ACTH-independente. Níveis de ACTH > 20 pg/mℓ indicam confiavelmente SC ACTH-dependente. Valores entre 10 e 20 pg/mℓ geralmente resultam também de uma causa ACTH-dependente, mas, às vezes, podem ser vistos em pacientes com tumores adrenais. Valores entre 5 e 10 pg/mℓ geralmente configuram casos de SC ACTH-independente, apesar de na maioria desses casos o ACTH ser realmente indetectável (< 5 pg/mℓ).

Em um paciente com hipercortisolismo e ACTH < 10 pg/mℓ, há o diagnóstico de SC ACTH-independente, e é necessário realizar uma avaliação por imagem das adrenais por meio de tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM).

Principais causas etiológicas para síndrome de Cushing ACTH-independente

Adenoma adrenal produtor de cortisol

Corresponde a 50 a 60% dos casos dos tumores adrenais produtores de cortisol. Surge por volta dos 35 anos e é mais comum em mulheres. Sua incidência é de 0,6 caso por 1 milhão de pessoas ao ano.

São nódulos geralmente pequenos, < 3 cm, unilaterais, gordurosos [atenuação < 10 UH (unidades de Hounsfield) na TC de abdome sem contraste], sem invasão de estruturas adjacentes, bem delimitados, que produzem apenas cortisol na maioria dos casos e causam um quadro clínico mais gradual e brando do que a SC causada pelos carcinomas adrenais. A RM não acrescenta vantagem nesse caso, se comparada à TC de adrenal. O cortisol produzido pelo tumor irá suprimir o ACTH plasmático, o que resultará em atrofia do restante da glândula ipsilateral e também da adrenal contralateral.

O diagnóstico é feito por:

- Confirmação do hipercortisolismo
- ACTH suprimido
- TC de adrenal com imagem compatível (imagem nodular < 3 cm, atenuação < 10 UH com *washout* > 50% e sem características suspeitas para malignidade).

O tratamento é feito com adrenalectomia unilateral por videolaparoscopia. Deve-se sempre lembrar de fazer a reposição de glicocorticoides no intra e pós-operatório, uma vez que, devido à supressão do ACTH, o restante da adrenal que não era autônomo e a adrenal contralateral ficam atrofiados, e o paciente apresenta insuficiência adrenal no pós-operatório até o ACTH aumentar e liberar novamente o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), o que pode demorar de semanas a anos, dependendo da intensidade e do tempo em que o paciente permaneceu em hipercortisolismo, suprimindo seu eixo HHA.

A taxa de complicação global associada à adrenalectomia laparoscópica é de 9,5% (2,9 a 20%), sendo o sangramento uma das complicações mais prevalentes (21,5%). A morbidade a longo prazo envolve dor na ferida operatória e hérnia. Complicações tromboembólicas ocorrem em pacientes obesos e após procedimentos prolongados.

Carcinoma adrenal

Responde por aproximadamente 35 a 40% dos casos de tumores adrenais produtores de cortisol. A incidência de carcinoma adrenal é de aproximadamente 0,2 caso por 1 milhão de pessoas ao ano. Ele é 1,5 vez mais comum em mulheres e tem distribuição etária bimodal, com picos na infância, na adolescência e no final da vida.

Geralmente são grandes (> 4 a 6 cm), sólidos (atenuação > 10 UH na TC sen contraste), com *washout* < 50%, heterogêneos, podem ter calcificações e invasão local. Até 10% dos casos são bilaterais. Na maioria das vezes, apresentam secreção mista, produzindo cortisol e andrógenos, mas podem produzir somente cortisol. Causam SC com quadro clínico mais grave e mais agressivo.

A histologia não consegue diferenciar um adenoma de um carcinoma adrenal com segurança. A hipótese diagnóstica de carcinoma é sugerida pelo conjunto do quadro clínico (secreção mista), exames de imagem sugestivos e critérios histológicos de Weiss. A confirmação de malignidade, entretanto, só existe na presença de metástases.

Critérios de Weiss para classificação histopatológica dos tumores corticoadrenais

Os critérios de Weiss foram desenvolvidos para predizer uma maior ou menor chance de se tratar de um tumor adrenal maligno. As variáveis avaliadas são nove:

- Grau nuclear 3/4 descrito para carcinoma renal
- Índice mitótico elevado (> 5 mitoses em 50 campos)
- Presença de mitoses atípicas
- Células claras (ricas em gordura), compreendendo menos de 25% do tumor
- Arquitetura difusa, compreendendo mais de 35% do tumor
- Necrose microscópica confluente
- Invasão venosa
- Invasão capsular
- Invasão sinusoidal.

O resultado dos critérios de Weiss ≥ 3 sugere malignidade.

Na suspeita de carcinoma adrenal, o tratamento deve ser feito com adrenalectomia unilateral via aberta, ressecção com margens cirúrgicas livres, reposição de corticoide no intra e no pós-operatório (semelhante ao adenoma) associado a terapias adjuvantes,

como quimioterapia (mitotane) e radioterapia, dependendo do estágio do carcinoma. Para mais detalhes sobre o tratamento dos carcinomas adrenais, leia o Capítulo 6, específico sobre este assunto.

Hiperplasia adrenal macronodular ACTH-independente

Responsável por até 1% dos casos de SC ACTH-independente. Também conhecida como doença adrenocortical macronodular maciça, hiperplasia adrenal macronodular autônoma, doença adrenal maciça bilateral ACTH-independente e doença macronodular gigante.

Geralmente se manifesta entre 50 e 60 anos de idade (10 anos mais tarde que as outras causas de SC), com igual incidência entre homens e mulheres, e pode ser esporádica ou familiar (autossômica dominante). É um processo benigno que nunca mostrou risco de malignização. A apresentação clínica mais comum é a SC subclínica, inicialmente, podendo evoluir para SC clínica ao longo dos anos. Geralmente ocorre um retardo no diagnóstico de aproximadamente 7 anos. A SC subclínica caracteriza-se pela ausência de sinais clínicos de SC na presença de elevação do cortisol salivar à meia-noite, sem supressão após 1 mg de dexametasona, ACTH parcialmente suprimido e cortisol urinário de 24 h normal ou discretamente elevado. Ainda não se sabe muito sobre a evolução natural desses pacientes. Em alguns casos, pode haver a secreção concomitante de mineralocorticoides e outros hormônios esteroides.

Na AIMAH, as glândulas adrenais ficam bem aumentadas bilateralmente, com nódulos não pigmentados grandes, de até 5 cm (mas podendo eventualmente ser uma adrenal bem grande, globosa, lobulada, porém sem nódulos bem definidos), e podem produzir cortisol (SC clínica ou subclínica), mineralocorticoide, estrógenos, andrógenos ou ter secreção mista. Podem ser encontrados como incidentaloma de adrenal e, nesses casos, o rastreio para SC sempre deve ser realizado.

Os achados radiológicos na AIMAH mostram aumento da cortical das adrenais com nódulos grandes, de até 5 cm, que mantêm o seu formato (diferenciando com metástases bilaterais ou com múltiplos adenomas, que geralmente modificam muito a arquitetura dessas glândulas), mostrando realce periférico com contraste, atenuação isointensa na RM em T2. Pode haver queda de sinal na RM fora de fase por aumento do conteúdo lipídico dos nódulos. Também há associação de AIMAH com meningeomas;

por isso, alguns estudos recomendam rastrear esses pacientes com RM de crânio. É preciso lembrar que pacientes com SC ACTH-dependente podem ter também hiperplasia macronodular de adrenais com aspecto radiológico muito sugestivo de AIMAH, mas a diferenciação é feita por ACTH, que é suprimido na AIMAH e elevado nesses casos.

O exame anatomopatológico da AIMAH mostra glândulas muito aumentadas de tamanho (cada adrenal pode pesar mais que 100 g), com presença de nódulos amarelados (pela grande parte de gordura), compostos por dois tipos celulares distintos: células claras (ricas em gordura) e células de citoplasma compacto (pobres em gordura), que se aglomeram e formam ilhotas com alta taxa replicativa. O tecido internodular pode ter hiperplasia ou atrofia.

Apesar das adrenais enormes, existe uma relativa ineficiência na produção hormonal pelas células da AIMAH, devido à reduzida expressão de algumas enzimas da esteroidogênese, podendo ocorrer acúmulo de certos precursores como 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) e 17-OH-corticosteroides urinários. Este fato já foi comprovado por imuno-histoquímica. Por isso, muitas vezes, o paciente tem adrenal grande, mas sem quadro clínico de hipercortisolismo ou com SC apenas subclínica.

Pacientes com AIMAH têm resposta do cortisol exacerbada ao teste da cortrosina (ACTH sintético), o que ajuda a diferenciar de outras condições com nódulos adrenais bilaterais, como metástases ou doenças infiltrativas das adrenais.

A secreção/produção hormonal pela AIMAH pode ser totalmente autônoma ou regulada pela expressão anormal de receptores hormonais dentro do córtex adrenal diferentes do ACTH, como receptores de polipeptídio inibitório gástrico (GIP), vasopressina, serotonina, leptina, angiotensina II, hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), hormônio folículo-estimulante (FSH), hormônio tireoestimulante (TSH), hormônio liberador de tireotrofina (TRH), hormônio luteinizante/gonadotrofina coriônica humana (LH/hCG) e prolactina. Nesses casos, diz-se que a adrenal dispõe de receptores ilícitos para essas substâncias, e a confirmação pode ser feita por imuno-histoquímica ou testes para receptores ilícitos.

No caso da detecção da presença de receptores ilícitos nas adrenais, o tratamento da AIMAH pode ser tentado de maneira medicamentosa, utilizando algum antagonista do hormônio ou substância que comprovadamente estimule a secreção adrenal.

Geralmente, contudo, o tratamento da AIMAH é feito com adrenalectomia bilateral ou unilateral (retirando-se a maior glândula e, às vezes, parte da glândula contralateral em pacientes com hipercortisolismo não muito grave). Pacientes com SC subclínica podem ser acompanhados clinicamente com TC de abdome e rastreio hormonal para hipercortisolismo, que pode se desenvolver com o crescimento progressivo das adrenais e indicar tratamento cirúrgico posteriormente.

Teste para pesquisa de receptores ilícitos nas adrenais com hiperplasia adrenal macronodular ACTH-independente

Consiste na dosagem dos níveis séricos de cortisol e ACTH após estímulo farmacológico ou hormonal *in vivo* que mimetiza o ligante de determinado receptor ilícito. A resposta ao secretagogo é considerada positiva, caso o cortisol aumente mais que 50% em relação ao basal no teste. Neste caso, o teste deve ser repetido com o mesmo secretagogo e, se confirmado, pode-se tentar tratamento clínico com algum antagonista do receptor, se existir.

Está indicado para pacientes acima de 18 anos com AIMAH com ACTH < 5 pg/mℓ. O ACTH precisa estar suprimido para garantir que toda a variação do cortisol nos testes seja decorrente das medicações infundidas e não do ACTH. Caso o ACTH seja mensurável, deve-se suprimi-lo com dexametasona 1 mg, via oral (VO), 6/6 h, por 48 h antes e até o final do teste.

Outra precaução que deve ser tomada antes de iniciar o teste é evitar o uso de cetoconazol, mitotane, metirapona, betabloqueadores, bloqueadores dos receptores de angiotensina, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e espironolactona (trocar os anti-hipertensivos 7 dias antes do teste).

No dia anterior ao teste (sem uso de dexametasona), deve-se coletar cortisol, ACTH, aldosterona, renina, testosterona total e livre, de-hidroepiandrosterona (DHEA), sulfato de DHEA (s-DHEA), estrogênio, progesterona, 17-OHP, LH, FSH, prolactina, TSH, tiroxina (T4) livre, tri-iodotiroxina (T3). O teste é realizado em 4 dias:

- Primeiro dia:
    - Metoclopramida 10 mg VO (age em receptores dopaminérgicos e serotoninérgicos)

- Deve-se dosar cortisol, ACTH e aldosterona, a cada 30 min do tempo 0 (7 h) até 150 min (9 h30)
    - Deve-se dosar renina no tempo 0 e em 120 min (9 h)
    - Com 180 min (10 h), administra-se terlipressina 0,5 mg, via intravenosa (IV)
    - Deve-se dosar cortisol e ACTH, a cada 30 min, até 300 min (12 h)
    - Deve-se medir pressão arterial (PA) e frequência cardíaca (FC) a cada 30 min
    - O uso de metoclopramida avalia a participação da serotonina e da dopamina no estímulo à esteroidogênese adrenal. A terlipressina avalia a presença dos seus próprios receptores (V1, V2 e V3)
- Segundo dia:
    - GnRH 100 μg IV (7 h)
    - Deve-se dosar cortisol, ACTH, LH e FSH, de 30 em 30 min, até 120 min (9 h)
    - Deve-se medir PA e FC de 30 em 30 min
    - Deve-se dosar cortisol, ACTH, TSH e prolactina com 150 min (9 h30) – novo basais
    - TRH 200 μg IV com 180 min (10 h)
    - Deve-se dosar cortisol, ACTH, LH e FSH, de 30 em 30 min, até 300 min (12 h)
    - Deve-se medir PA e FC de 30 em 30 min
    - Refeição mista às 13 h
    - Deve-se dosar cortisol e ACTH e medir PA e FC, de 30 em 30 min, até as 15 h
    - O GnRH avalia o estímulo mediado por GnRH, LH e FSH. O TRH avalia estímu por TRH, TSH e prolactina. A refeição mista avalia estímulo por GIP
- Terceiro dia:
    - Glucagon 1 mg IV (7 h)
    - Deve-se dosar cortisol e ACTH, a cada 30 min, do tempo 0 (7 h) até 120 min (9
    - Deve-se medir PA e FC a cada 30 min
    - Deve-se dosar cortisol, ACTH, aldosterona e renina com 150 min (9 h30) – novo basais
    - Teste postural (deambulação por 2 h) com 180 min (10 h)
    - Deve-se dosar cortisol, ACTH e aldosterona a cada 30 min até 300 min (12 h)
    - Deve-se dosar renina com 300 min (12 h)

- O glucagon avalia a resposta dele próprio e o teste da postura avalia as catecolaminas, a angiotensina II e a vasopressina. O teste postural aumenta catecolaminas, hormônio antidiurético (ADH) e renina (via receptores AT2). Se houver aumento de cortisol, deve-se retestar com betabloqueadores (para excluir que o estímulo decorre das catecolaminas), desmopressina (DDAVP; para confirmar que os receptores para ADH estão envolvidos) e bloqueadores dos receptores de angiotensina

- Quarto dia:
  - ACTH 250 µg IV (7 h)
  - Deve-se dosar cortisol e ACTH a cada 30 min até 120 min (9 h)
  - Deve-se medir PA e FC de 30 em 30 min
  - A cortrosina geralmente demonstra resposta com aumento na secreção do cortisol apesar de a AIMAH não depender de ACTH. Como há hiperplasia adrenal essas glândulas respondem fortemente ao teste com ACTH.

A AIMAH também pode não ter relação com receptores anômalos e estar associada a outras doenças, como a síndrome de McCune-Albright, principalmente se o diagnóstico ocorrer na infância. Essa é uma variação de hiperplasia macronodular, em que há mutação no gene *GNAS1* com ativação da proteína G_s (proteína G estimulatória) em algumas células da adrenal, causando nódulos adrenais produtores de cortisol, que suprimem o ACTH, com atrofia das células internodulares, que não têm a mutação. Em casos de neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM-1), pode haver nódulos uni ou bilaterais de diversos tamanhos nas adrenais, mas geralmente estes são não funcionantes. Casos de polipose adenomatosa familiar e leiomiomatose hereditária também podem apresentar nódulos adrenais bilaterais.

Tipos de hiperplasia adrenal macronodular ACTH-independente

Os tipos de AIMAH são:

- AIMAH com receptores para GIP: quadro de SC com cortisol mais baixo no jejum e mais alto após refeição mista (refeição com glicose e gordura, pois o estímulo sobre a secreção de GIP é menor em refeições apenas com proteínas). Não ocorre aumento do cortisol se a glicose for administrada de forma endovenosa, mas apenas

se fornecida por via oral, uma vez que o hormônio GIP só é liberado após a passagem do açúcar e da gordura dentro do trato gastrintestinal. O tratamento pode ser feito clinicamente com somatostatina ou análogos (octreotida)

- AIMAH com receptores para vasopressina: aumento do cortisol com postura ortostática, hipotensão, hipernatremia e ingestão salina. Às vezes, DDAVP pode não causar aumento do cortisol, pois ele estimula preferencialmente o receptor V2, e o receptor que tem a hiper-resposta é o V1. Este tipo de AIMAH pode ser inibid clinicamente com sobrecarga hídrica ou antagonistas do receptor V1
- AIMAH com receptores para catecolaminas: aumento do cortisol com postura ortostática, hipoglicemia induzida por teste de tolerância à insulina (ITT) e exercício físico. Essa secreção de cortisol pode ser inibida com o uso de betabloqueadores
- AIMAH com receptores para LH/hCG e FSH: aumento de cortisol nas gestações o após a menopausa, quando os níveis de LH e FSH se elevam. Pode também varia ao longo do ciclo menstrual. O tratamento pode ser tentado com agonistas do GnRH (leuprolida, goserelina)
- AIMAH com receptores para serotonina: aumento do cortisol com o uso de metoclopramida e cisaprida (deve-se, portanto, evitar este tipo de medicação e outros medicamentos que aumentem o nível sérico de serotonina)
- AIMAH com receptores para angiotensina II: a ativação do sistema renina angiotensina leva ao aumento tanto de cortisol quanto de aldosterona na postura ortostática, hipotensão, hiponatremia ou hiperpotassemia. Pode ser bloqueado por meio de bloqueadores dos receptores de angiotensina ou inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA).

Outros receptores ilícitos que podem estar presentes nas adrenais com AIMAH são glucagon, leptina, TRH (nestes casos, o hipercortisolismo melhora com levotiroxina), TSH (também melhora com levotiroxina), prolactina (melhora com agonistas dopaminérgicos) e interleucina-6 (IL-6). Algumas AIMAH podem surgir por estímulo parácrino pela produção local de ACTH, serotonina, ADH, glucagon e interleucinas.

- Receptores ectópicos:
    - GIP

- LH, FSH, GnRH
- TSH, TRH
- Arginina vasopressina (AVP) – receptores V2 e V3
- Catecolaminas (beta-adrenérgicos)

- Receptores tópicos, mas que podem se apresentar com aumento de atividade nos cas de AIMAH:
  - AVP – receptor V1
  - Serotonina
  - ACTH
  - Angiotensina
  - Citocinas.

Tratamento

As opções de tratamento clínico para pacientes com AIMAH na presença de receptores ilícitos estão descritas na Tabela 2.1. Na ausência de droga antagonista possível para o tratamento, deve-se proceder à adrenalectomia unilateral (retirar a maior glândula) associada ou não à retirada de parte da glândula contralateral, caso se julgue que o hipercortisolismo esteja trazendo malefícios para o estado de saúde do paciente. Casos de hipercortisolismo subclínico ou muito leves podem ser apenas acompanhados clinicamente.

Tabela 2.1 Opções de tratamento para pacientes com AIMAH na presença de receptores ilícitos.

Receptor ilícito	Teste *in vivo* para identificação do receptor	Opção terapêutica
Receptor de GIP (GIP-r)	Teste de refeição mista ou teste com glicose oral	Octreotida ou antagonista de GIP-r
Receptor de vasopressina (V1, V2, V3)	Teste da postura ou administração de terlipressina (vasopressina)	Sobrecarga salina ou antagonistas do receptor de vasopressina

Receptor beta-adrenérgico	Teste da postura ou infusão de isoproterenol	Betabloqueadores
Receptor de LH/hCG	Teste com administração de GnRH, hCG ou LH recombinante	Agonistas de GnRH
Receptor serotoninérgico 5HT4	Teste da metoclopramida ou administração de agonistas de receptores serotoninérgicos	Antagonistas do receptor 5HT4
Receptor de angiotensina 1 (AT1)	Teste da postura ou infusão de angiotensina	Antagonistas do receptor de AT1
TRH ou TSH	Teste com infusão de TRH	Levotiroxina
Prolactina (PRL)	Teste com infusão de TRH	Antagonista dopaminérgico

Doença adrenal nodular pigmentada primária

Trata-se de uma forma muito rara de SC. É uma doença autossômica dominante, que pode ser esporádica, familiar ou associada ao complexo de Carney (90% dos casos).

Geralmente, causa SC em pacientes mais jovens (50% dos casos ocorrem em crianças com menos de 15 anos). Os indivíduos acometidos apresentam adrenais pequenas, que podem ser normais à TC ou apresentar múltiplos e pequenos (< 6 mm) nódulos bilaterais, pigmentados, enegrecidos pelo acúmulo de lipofucsina. O aspecto macroscópico na hora da ressecção cirúrgica é bem típico e confirma o diagnóstico.

Complexo de Carney

O complexo de Carney é uma doença causada pela mutação no gene *PRKAR1A*, que codifica a subunidade regulatória da proteinoquinase A, que passa a ser constitutivamente ativada como se fosse estimulada por muita adenosina monofosfato cíclica (cAMP). É uma mutação germinativa herdada de forma autossômica dominante mas até 27% dos pacientes com Carney não têm essa mutação, apresentando alguma outra ainda desconhecida.

As manifestações incluem SC ACTH-independente por PPNAD (45 a 60%) lentiginose não solar em região periorbitária, mucosa oral, vaginal e escleras (70%), mixomas cutâneos (45%), tumores testiculares (56%), schwannomas (5%), ginecomastia (pelo aumento da atividade da aromatase testicular), cistos ovarianos múltiplos, acromegalia, tumores de tireoide, mixomas mamários e mixomas cardíacos (72%), que são a principal causa de mortalidade, por acarretarem fenômenos embólicos e obstrutivos, febre, artralgias. Geralmente, os mixomas atriais são multicêntricos e recidivantes, e devem ser ressecados cirurgicamente. O diagnóstico é feito com dois critérios maiores (clínicos) ou um critério maior com história familiar positiva (parente de primeiro grau acometido) ou com a mutação inativadora do gene *PRKAR1A* presente.

São critérios maiores para o diagnóstico do complexo de Carney: pigmentação cutânea típica (em lábios, conjuntivas e mucosas vaginal e peniana), mixomas cardíacos, mixomas cutâneos ou mucosos ou de mama, presença de PPNAD acromegalia por adenoma produtor de hormônio do crescimento (GH), tumor testicular ou calcificações testiculares, nódulos benignos ou malignos de tireoide, schwannomas melanóticos, nevos azuis múltiplos e osteocondromixomas.

O seguimento deve ser feito com o rastreio das complicações: ecocardiograma anual ou a cada 6 meses, ultrassonografia (USG) testicular, USG de tireoide investigação de SC, IGF-1, GH, prolactina, densitometria óssea e mamografia anuais.

Tratamento da síndrome de Cushing ACTH-independente

O tratamento depende da causa da SC ACTH-independente:

- Adenoma adrenal: adrenalectomia videolaparoscópica
- Carcinoma adrenal: adrenalectomia aberta associado a quimioterapia ou radioterapi
- PPNAD: adrenalectomia bilateral
- AIMAH:
  - Adrenalectomia bilateral: tratamento de escolha quando há hipersecreção hormonal
  - Adrenalectomia unilateral: tratamento de escolha se houver moderada secreção hormonal

- Seguimento clínico com TC e bioquímica seriadas: em paciente com SC subclínica, individualiza-se o tratamento de acordo com as comorbidades, como diabetes melito, osteoporose e hipertensão arterial sistêmica.

No tratamento cirúrgico das doenças adrenais causadoras de SC, deve-se lembrar de repor glicocorticoide no intra e pós-operatório. Dosa-se o cortisol às 8 h no quinto dia pós-operatório (lembrando que dexametasona e a betametasona são os únicos glicocorticoides que não cruzam o ensaio e todos os outros devem ser suspensos antes da coleta do exame; o intervalo para suspensão da medicação depende da meia-vida do corticoide, conforme detalhado no Capítulo 7 sobre insuficiência adrenal) e mantém-se o corticoide até a normalização do eixo HHA (até o ACTH normalizar). Após a adrenalectomia unilateral, pode levar muitos meses ou mesmo anos (até 3 anos) para a adrenal contralateral voltar a funcionar. Em geral, o cortisol sérico matinal > 10 μg/dℓ ou um pico > 18 μg/dℓ após estímulo com cortrosina são indicativos de recuperação do eixo.

Em casos de tratamento com adrenalectomia bilateral, a reposição com glicocorticoide e mineralocorticoide deve permanecer por toda a vida, visto que o paciente, se não houver restos adrenais, desenvolverá insuficiência adrenal primária.

Sugestões de leitura

Lacroix A. ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2009; 23:245-59.

Melmed S. *Williams textbook of endocrinology.* Anterior pituitary and posterior pituitary. 12. ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2011.

Mircescu H et al. Are ectopic or abnormal membrane hormone receptors frequently present in adrenal Cushing's syndrome? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2000;85:3531-36.

Nieman LK, Beverly BKM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM et al. The diagnosis of Cushing syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2008;93(5):1526-40.

Pereira MAA, Araujo RS, Bisi H. Síndrome de Cushing associada à hiperplasia macronodular das adrenais. Apresentação de um caso e revisão da literatura. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2001;45(6):619-27.

Rockall AG et al. CT and MR imaging of the adrenal glands in ACTH-independent Cushing syndrome. *RadioGraphics.* 2004;24:435-52.

Vilar L. *Endocrinologia clínica.* Diagnóstico e diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing. Tratamento da síndrome de Cushing. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

Zini K, Porpiglia F, Fassnacht M. Contemporary management of adrenocortical carcinoma. *European Urol.* 2011;

1055-65.

3

Hiperaldosteronismo Primário

Definição

O hiperaldosteronismo primário (HAP) é a produção excessiva de aldosterona de forma relativamente autônoma, ou seja, independente da renina, pelas adrenais, não totalmente supressível com sobrecarga de sódio, causando redução de renina e hipertensão e, consequentemente, um aumento do risco cardiovascular.

Prevalência

O HAP tem prevalência de 10% dos pacientes hipertensos (com prevalência maior quanto mais grave for a hipertensão), mais comum em mulheres (3:1) com idades de 30 a 50 anos. É a principal causa endócrina de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e a principal causa de HAS secundária.

Quadro clínico

O quadro clínico para HAP é caracterizado por:

- Ausência de sintomas, na maioria dos casos
- Manifestações secundárias à hipertensão: cefaleia, palpitações, risco elevado de doença arterial coronariana (DAC), acidente vascular cerebral (AVC), insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e maior risco cardiovascular
- Hipopotassemia: presente em 50% dos casos, geralmente nos mais graves (50% dos adenomas e 17% das hiperplasias adrenais produtoras de aldosterona). Pode causar câibras, parestesias, diabetes insípido nefrogênico pela própria hipopotassemia, com poliúria e polidipsia, rabdomiólise, fraqueza muscular e paralisia muscular hipopotassêmica

- Alcalose metabólica: presente em até 50% dos casos. Pode causar hipocalcemia sintomática com presença dos sinais clássicos de Chvostek e Trousseau
- Hipomagnesemia e hipernatremia
- Resistência à insulina, intolerância a carboidratos ou diabetes melito (por reduzir a secreção de insulina secundária à hipopotassemia e pela indução de resistência à insulina pelo estado pró-inflamatório causado pelo aumento da aldosterona)
- Maior prevalência de síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS). Alguns estudos com bloqueadores de receptores de mineralocorticoides mostraram melhora dos índices de apneia, hipopneia e melhora da saturação noturna dos pacientes
- Redução da adiponectina, aumento de espécies reativas de oxigênio (ROS) e aumento de inflamação sistêmica
- Natriurese pressórica, causando aumento de calciúria em decorrência da natriurese. Essa calciúria estimula a produção de paratormônio (PTH), levando a hiperparatireoidismo secundário, que causa também efeitos diretos sobre remodelamento vascular e de miocárdio. Calciúria e PTH são maiores nos pacientes hipertensos por hiperaldosteronismo primário do que naqueles com hipertensão essencial.

Os pacientes com hiperaldosteronismo primário mostram maior morbimortalidade que aqueles com hipertensão essencial, mesmo com níveis pressóricos semelhantes. Isso porque a aldosterona tem ações pró-inflamatórias, vasoconstritoras e pró-fibróticas no miocárdio. Existem receptores para aldosterona no coração, nos vasos, nos rins e no cérebro. Assim, a aldosterona é um hormônio que age sistemicamente de forma deletéria, piorando o risco cardiovascular diretamente. A aldosterona causa aumento da espessura do endotélio e da camada média vascular das artérias, maior que na hipertensão essencial, aumentando a rigidez dos vasos e reduzindo o diâmetro da luz arterial. Após o tratamento do hiperaldosteronismo primário, a mortalidade desses pacientes iguala-se à da população geral.

Indicações para rastreamento de hiperaldosteronismo primário

As indicações para rastreamento do HAP são:

- HAS estágio II e III [pressão arterial (PA) > 160/100 mmHg]

- HAS resistente (PA > 140/90 mmHg em paciente com o uso de pelo menos três medicamentos anti-hipertensivos, sendo pelo menos um deles obrigatoriamente um diurético)
- HAS com hipopotassemia espontânea ou induzida pelo uso de diuréticos
- Incidentaloma adrenal com hipertensão
- HAS com história familiar de hipertensão ou de doença cerebrovascular antes dos 40 anos
- HAS e parente de primeiro grau com HAP.

Novas indicações sugeridas pelos últimos estudos (ainda não estão em consenso): HAS associada à síndrome metabólica, HAS associada à SAOS, HAS com lesões orgânicas desproporcionais ao grau de hipertensão e fibrilação atrial isolada. Tendo em vista a alta prevalência de pacientes hipertensos por hiperaldosteronismo primário, a Endocrino Society do Japão já recomenda que todo paciente hipertenso seja rastreado para HAP, independentemente da presença ou não de outros fatores de risco.

Rastreamento do hiperaldosteronismo primário

Calcula-se a relação entre o nível sérico de aldosterona (ng/dℓ) e a atividade plasmática de renina (APR) (ng/mℓ/h), chegando-se a um valor conhecido como RAR (razão aldosterona/renina).

A APR é a capacidade de converter angiotensina 1 em angiotensina 2 no soro do paciente. Caso o laboratório só meça a dosagem de renina direta, e não a atividade plasmática da renina, é necessário dividir o valor da dosagem da renina pelo número 12 para converter numericamente a renina em APR.

Geralmente, no HAP ocorre APR < 1 ng/mℓ/h com aldosterona > 15 a 20 ng/dℓ. Cerca de 1/4 dos pacientes com hipertensão essencial também apresentam supressão APR e também podem ter aumento de aldosterona. Por isso, a RAR é apenas um rastreio, sendo necessários testes confirmatórios para diagnóstico definitivo.

A maioria dos pacientes com HAP terá potássio normal e, por isso, a calemia não é um bom teste para o rastreio. No entanto, a presença da hipopotassemia reforça a hipótese de HAP, enquanto o potássio > 4,5 mEq/ℓ torna o diagnóstico muito improvável. Além disso, uma dieta hipossódica pode falsamente mascarar a

hipopotassemia, e uma dieta hipersódica poderá acentuá-la.

Preparo para dosagem de razão aldosterona/renina

- Suspender por 4 a 6 semanas as medicações que alteram muito a RAR (espironolactona, espleronone, amilorida, triantereno). Inicialmente, é obrigatório suspender apenas essas medicações. Só se orienta a suspensão dos outros tipos de medicamento (que alteram a RAR em menor intensidade) se o resultado dos testes ainda for duvidoso após essa primeira etapa
- Não se restringe sódio
- Corrige-se hipopotassemia. Nunca se faz o teste em vigência de hipopotassemia, poi causa falso-negativo. O potássio é um dos elementos que estimulam a produção de aldosterona pelas adrenais, então, na sua deficiência, a aldosterona pode estar com níveis séricos reduzidos
- Coleta-se amostra pela manhã (às 8 h), cerca de 2 h após o paciente ter se levantado Pode ocorrer resultado falso-positivo, caso ele tenha ficado deitado nas últimas 2 h antes do exame, uma vez que essa posição por si só inibe a secreção de renina. Portanto, o ideal é coletar a amostra em paciente que já está em posição ortostática por 1 a 2 h
- Deixa-se a amostra à temperatura ambiente até centrifugar (não é posta no gelo).

Causas de falso-positivo no rastreio (aumentam a razão aldosterona/renina)

- Betabloqueadores, alfa-agonistas centrais (clonidina, metildopa), anti-inflamatórios não esteroides (AINE), hipernatremia: diminuem a renina
- Hiperpotassemia: aumenta aldosterona
- Idade avançada: diminui a renina
- Insuficiência renal crônica (IRC): diminui a renina.

Causas de falso-negativo no rastreio (diminuem a razão aldosterona/renina)

- Tiazídicos, antagonistas de cálcio di-hidropiridínicos (anlodipino, nifedipino), diuréticos poupadores e espoliadores de potássio, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA)

hiponatremia: aumentam renina
- Hipopotassemia: diminui aldosterona
- Gravidez e uso de anticoncepcionais orais: aumentam renina
- HAS renovascular: aumenta renina
- HAS maligna: aumenta renina.

Resultados possíveis da razão aldosterona/renina

- RAR < 20: HAP improvável
- RAR 25 e 30: HAP suspeito
- RAR > 30 com aldosterona > 15 ng/dℓ: *screening* positivo
- RAR > 40: HAP quase certo
- O valor da RAR depende mais do valor da renina do que do valor da aldosterona, p isso a relação pode estar falsamente alta se a renina estiver muito baixa. Por esse motivo, não basta apenas a RAR estar elevada, é necessário haver aumento da aldosterona. Até 30% dos casos de HAS essencial podem apresentar renina baixa. Alguns autores afirmam que se a APR estiver suprimida (< 0,2 ng/mℓ/h), seu valor para o cálculo do RAR deve ser corrigido para 0,4 ng/mℓ/h para evitar um falso-positivo no rastreio apenas pelo valor suprimido da APR.

Caso os valores de RAR sejam inconclusivos, orienta-se mudar os anti-hipertensivos do paciente para medicamentos que não tenham nenhuma interferência na aldosterona nem na renina por pelo menos 2 semanas. Os melhores anti-hipertensivos para esse caso são:

- Hidralazina: 25 a 100 mg, 2 a 4 vezes/dia
- Verapamil: 120 mg, 1 a 2 vezes/dia
- Prazosina: 1 a 20 mg/dia
- Doxazosina: 1 a 16 mg/dia
- Terazosina: 1 a 10 mg/dia.

Testes confirmatórios de hiperaldosteronismo primário

Realização dos testes confirmatórios

Não é necessário realizar os testes confirmatórios nos seguintes casos de HAP:

- Pacientes com hipopotassemia espontânea e aldosterona > 30 ng/dℓ com RAR > 40 e APR suprimida dispensam testes confirmatórios e podem ser encaminhados diretamente para os testes de imagem
- Pacientes com RAR > 100 e LDF (do inglês, *logistic discriminant analysis*, que nad mais é do que a probabilidade calculada de hiperaldosteronismo) > 90% também dispensam os testes confirmatórios. O LDF é um cálculo matemático presente em alguns programas de computador que leva em conta potássio, aldosterona e APR.

Para todos os outros casos, deve-se proceder à realização dos testes confirmatórios de HAP antes de se iniciar a investigação com exames de imagem.

Tipos de testes confirmatórios

Teste de infusão salina

É o teste mais utilizado e considerado o melhor para a diferenciação entre HAP e HAS essencial. É necessário que o paciente esteja com PA e potássio normais, caso contrário a infusão salina pode cursar com hipopotassemia grave, arritmias e até morte. Além disso, deve-se ter cautela com esse teste em pacientes com ICC, IRC dialítica ou que tenham dificuldade em manejar volume, devido ao risco de hipervolemia após a infusão dos 2 ℓ de soro fisiológico (SF) do teste.

O teste é feito às 8 h da manhã. Infunde-se no paciente 2.000 a 2.500 mℓ de SF a 0,9%, via intravenosa (IV), em 4 h, com dosagem aldosterona, renina, potássio e cortisol antes e após a infusão. O cortisol é também dosado, pois se considera que a produção de aldosterona seja em parte influenciada pela produção de hormônio adrenocorticotrófico ou corticotrofina (ACTH), então é desejável que o nível sérico do cortisol do fim do teste seja menor que o nível sérico do cortisol do início do teste. Caso contrário, considera-se que houve aumento do cortisol mediado pelo estresse, provocando elevação do ACTH, e que isso poderia resultar em aumento ou não supressão da aldosterona, apesar da sobrecarga salina. Quando o cortisol das 12 h está mais elevado que o das 8 h, indica-se a repetição do teste. Os resultados possíveis são:

- Aldosterona > 10 ng/dℓ: confirma HAP
- Aldosterona entre 5 e 10 ng/dℓ: duvidoso

- Aldosterona < 5 ng/dℓ: exclui HAP.

Teste da sobrecarga oral de sódio

Também é necessário que a PA e o potássio sérico do paciente sejam controlados antes do teste. Adicionam-se 2 a 3 g de cloreto de sódio (NaCl) em cada refeição por 3 dias consecutivos (garante-se ingestão de NaCl igual ou acima de 6 g/dia). No terceiro dia, coleta-se urina de 24 h e dosa-se o sódio urinário (que deve ser maior que 250 mEq/24 h para confirmar que houve sobrecarga de sódio) e a aldosterona urinária. Os resultados podem ser:

- Aldosterona urinária < 10 μg/24 h: HAP improvável
- Aldosterona urinária > 12 a 14 μg/24 h: HAP confirmado.

Supressão com fludrocortisona

Administra-se 0,1 mg de fludrocortisona, via oral (VO) 6/6 h por 4 dias, repondo-se potássio para evitar sua depleção. No quarto dia, realizam-se dosagens de cortisol às 7 h e de cortisol, aldosterona e renina às 10 h (a explicação para a dosagem do cortisol é a mesma dada para o teste da sobrecarga salina).

A confirmação do HAP é: aldosterona > 6 ng/dℓ (ou aldosterona urinária > 14 μg/24 h), ARP < 1 ng/mℓ/h e cortisol 10 h < cortisol 7 h (o cortisol às 10 h tem de ser menor que o cortisol das 7 h para confirmar que a aldosterona não aumentou somente por estresse mediado por ACTH, pois sabe-se que este também é capaz de estimular a secreção de aldosterona).

Teste de captopril

São administradas 25 a 50 mg de captopril VO e é realizada a coleta de cortisol, aldosterona e renina nos tempos 0, 60 e 120 min. É necessário que o paciente fique em pé ou sentado 1 h antes até 2 h após o captopril (não pode se deitar). Os inibidores da ECA bloqueiam a conversão da angiotensina 1 em angiotensina 2, o que diminui o estímulo para a secreção adrenal de aldosterona agudamente (em 1 a 2 h). Neste período de 1 a 2 h, não há tempo hábil para interferir na renina, que ainda continua bloqueada após o teste. Os resultados possíveis são:

- Supressão de aldosterona > 30%: exclui HAP

- Aldosterona > 12 ng/dℓ ou falha na supressão de aldosterona > 30%: confirma HAP.

Observações

Os testes confirmatórios deveriam causar a queda do nível sérico da aldosterona em indivíduos normais. Caso o estímulo não provoque a queda da aldosterona, confirma-se o HAP. No entanto, idealmente, deve-se sempre avaliar a curva de aldosterona junto com a curva de cortisol. Isso porque se sabe que o ACTH é também um estímulo capaz de causar aumento de aldosterona. Assim, se a aldosterona não caiu durante o teste, mas o cortisol também não, pode-se suspeitar de que a ausência da queda seja uma consequência do estímulo da camada glomerulosa pelo ACTH que aumentou. Nesses casos, indica-se a repetição do teste.

Geralmente, a secreção de aldosterona é influenciada pelo potássio – um pouco pelo ACTH, mas principalmente pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona. O aldosteronoma é muito influenciado pelo ACTH e pode inclusive apresentar receptores ilícitos para esse hormônio também. Por isso se diz que a secreção é relativamente (mas não completamente) autônoma.

Exames para localização da doença

■ Tomografia computadorizada de abdome

A tomografia computadorizada (TC) de abdome é o exame de escolha. Seu principal objetivo é descartar imagem sugestiva de carcinoma adrenal. Geralmente mostra imagens compatíveis com adenoma de adrenal [nódulos hipodensos/gordurosos com atenuação < 10 UH (unidades de Hounsfield) e *washout* > 50%]. A maioria dos adenomas terá 1 a 3 cm, mas 20% podem ser menores que 1 cm. Estes são chamados de adenomas produtores de aldosterona (APA). Nódulos maiores que 3 cm sugerem carcinoma. Também podem ser encontradas glândulas normais ou imagem sugestiva de hiperplasia adrenal bilateral idiopática, chamada de hiperaldosteronismo idiopático (HAI).

Pacientes acima de 40 anos têm incidentalomas adrenais com uma frequência não desprezível (aproximadamente 5%). Por isso, ao achado de adenoma nessa população será necessário realizar cateterismo adrenal para confirmar que a produção hormonal é

unilateral, pois como a incidência de incidentalomas em indivíduos acima de 40 anos é considerável, é possível que o paciente tenha um incidentaloma adrenal não funcionante associado à HAI, de modo que a ressecção cirúrgica do adenoma nesses casos não resolverá o problema do paciente. O objetivo principal da TC é descartar imagem sugestiva de carcinoma adrenal.

Ressonância magnética de abdome

A ressonância magnética (RM) é mais cara e sua eficiência é inferior à da TC para visualizar adrenais, e por isso não é a primeira escolha.

Cateterismo de adrenais

O cateterismo de adrenais é o exame padrão-ouro para saber se a produção de aldosterona é uni ou bilateral. A acurácia é de 95%, tem sensibilidade de 80 a 95% e especificidade de 75 a 100%. A taxa de complicação é de 2%.

Idealmente, deveria ser realizado em todo paciente com hiperaldosteronismo que seja candidato ao tratamento cirúrgico (caso se diagnostique APA), desde que haja disponibilidade de um radiologista experiente nesse exame. É o que a EndoSociety recomenda e o que muitos centros já fazem atualmente.

No entanto, em casos muito sugestivos de adenomas, como pacientes com menos de 40 anos, com lesão unilateral, aldosterona muito alta, potássio muito baixo, poderiam ser conduzidos com cirurgia sem necessidade de cateterismo. Na prática, pacientes com lesão unilateral e menos de 40 anos acabam sendo diretamente submetidos à cirurgia sem passarem necessariamente pelo cateterismo, e este sendo indicado apenas para pacientes com HAP com imagem tomográfica sugestiva de adenoma, com mais de 40 anos (para excluir a possibilidade de que se trate de um adenoma não funcionante em indivíduo com hiperplasia adrenal bilateral produtora de aldosterona – HAI).

Indicações formais de cateterismo de adrenais

- HAP com lesão unilateral em pacientes acima de 40 anos (descarta-se adenoma não funcionante)
- HAP com TC de adrenais normais
- HAP com TC de adrenais com achados bilaterais.

Antes da realização do cateterismo, a espironolactona deve ser suspensa por pelo menos 4 a 6 semanas, uma vez que esse medicamento, ao inibir a ação da aldosterona, causa aumento da renina e, com isso, libera a produção de aldosterona pela adrenal contralateral sadia, o que pode interferir na interpretação do teste. Por isso, deve-se confirmar que a APR está suprimida (pelo menos < 1 ng/mℓ/h, mas idealmente < 0,2 ng/mℓ/h) antes de realizar o cateterismo de adrenais.

Método

Cateterizam-se as duas veias adrenais pela veia femoral. A entrada na veia adrenal direita é especialmente difícil, pois ela é curta e entra direta e agudamente na veia cava, em vez de seguir para a veia renal de forma mais oblíqua, como ocorre com a veia adrenal do lado esquerdo, cujo acesso costuma ser bem mais fácil. Confirma-se a localização adequada do cateter com a injeção de pequena quantidade de contraste, que se visualiza à radiografia.

Idealmente, 30 min antes do cateterismo, deve-se iniciar a infusão contínua [cortrosina 250 µg + 500 mℓ soro glicosado (SG) a 5% – correr a 100 mℓ/h = 50 µg/h] ou em *bolus* de cortrosina (250 µg IV), que é o ACTH sintético, para que as adrenais estejam maximamente estimuladas pelo ACTH e não haja variações do cortisol e da aldosterona mediadas por eventuais flutuações do ACTH ao longo do teste. Além disso, maximiza-se a secreção de aldosterona pelo APA, evitando-se coletar o exame em um momento de quiescência do tumor. Nos casos em que a infusão é feita de forma contínua, não é necessário que a coleta de sangue seja efetuada concomitantemente nas veias adrenais direita e esquerda. Já nos casos em que é feita infusão de ACTH em *bolus*, a coleta deve ser simultânea. Nos casos em que não é feita a infusão de cortrosina, o procedimento deve ser realizado idealmente pela manhã, quando pelo menos o nível sérico de ACTH é naturalmente maior.

Coleta-se sangue para dosagem de aldosterona e cortisol nas veias adrenais direita e esquerda e no sangue periférico.

Os riscos do procedimento são: hemorragia ou infarto adrenal, perfuração de veia adrenal, trombose de veia adrenal e insuficiência adrenal. Ocorrem em menos de 3% dos casos.

Resultados

Para a confirmação de que a cateterização foi adequada, deve-se calcular a relação entre o cortisol adrenal/cortisol periférico em ambas as veias adrenais. Essa relação deve ser idealmente maior que 10:1 (ou pelo menos maior que 5:1). Nos casos realizados sem a infusão de cortrosina, essa relação deve ser, pelo menos, maior que 3:1. Caso contrário, indica que o cateter estava mal posicionado.

Uma vez confirmado que os cateteres estavam bem posicionados, deve-se fazer o cálculo da aldosterona normatizada (aldosterona/cortisol) de cada veia adrenal. Este cálculo é utilizado para evitar o viés de que a aldosterona de um lado esteja mais elevada que a aldosterona do outro lado só porque o cateter estava mais próximo de uma adrenal do que da outra, de forma a se obter uma amostra mais concentrada (evita o efeito da diluição da amostra). Os resultados possíveis são:

- Aldosterona normatizada/aldosterona normatizada contralateral > 4:1 (ou > 2:1 em casos em que não se utilizou infusão de cortrosina): confirma APA
- Aldosterona normatizada/aldosterona normatizada contralateral < 3:1: confirma bilateralidade.

Para os casos em que apenas uma das veias adrenais não foi bem cateterizada (ou seja, cortisol da veia adrenal/cortisol periférico < 5 a 10), pode-se também usar o seguinte dado:

- Aldosterona normatizada do lado que foi bem cateterizado/aldosterona normatizada periferia < 1: sugere lateralização da produção de aldosterona pelo lado que não foi bem cateterizado. O valor absoluto da aldosterona da veia adrenal será sempre maior que o valor absoluto da aldosterona da periferia, mas o valor da aldosterona normatizada pode ser menor nos casos de produção de aldosterona pela adrenal contralateral.

Teste da postura

Teste antigamente muito realizado para diferenciar APA de HAI. No entanto, hoje em dia é raramente utilizado, pois ocorrem muitos falso-positivos e falso-negativos, de forma que a indicação cirúrgica nunca deve se basear apenas no resultado deste teste.

O princípio do teste é que a HAI responde muito mais ao angiotensinogênio do que

o APA. Desta forma, a postura ereta iria aumentar a aldosterona na HAI, enquanto não iria interferir na aldosterona no APA. No entanto, 30% dos APA podem apresentar receptores para angiotensinogênio e também responder ao teste da postura. Por isso, se a aldosterona se elevar com a postura ortostática, pode ser APA ou HAI, mas se cair, sugere APA.

Método

Realiza-se a dosagem de aldosterona e cortisol basais (paciente deitado há pelo menos 40 min). Em seguida, pede-se para o paciente andar ou ficar de pé por 2 h ou mais (não pode se recostar) e coletam-se novamente aldosterona e cortisol.

Resultado

- O aumento da aldosterona em 3 a 4 vezes sugere HAI (pode ser APA)
- A diminuição ou não alteração da aldosterona sugere APA.

Se o cortisol se elevar entre a primeira e a segunda dosagem, deve-se subtrair o percentual de aumento do cortisol do percentual de aumento da aldosterona para evitar falsos aumentos desta pelo hiperestímulo da adrenal por um eventual aumento de ACTH. Caso a aldosterona tenha aumentado > 30% mesmo após essa subtração considera-se a resposta positiva.

Tipos de hiperaldosteronismo primário

Adenoma produtor de aldosterona

A lesão é unilateral, com atenuação < 10 UH, *washout* > 50%, geralmente < 3 cm e sem receptores para angiotensinogênio (mas até 30% podem expressar). É responsável pelos casos mais graves de HAP, com HAS mais grave, hipopotassemia mais intensa e aldosterona mais alta, em pacientes mais jovens (geralmente < 50 anos). Responde por 10 a 50% dos casos de HAP.

Hiperaldosteronismo idiopático

É causado por hiperplasia adrenal bilateral das camadas glomerulosas (a TC pode não perceber essa hiperplasia e vir como normal), geralmente muito responsivo ao

angiotensinogênio. Provoca um quadro clínico um pouco mais leve, com aldosterona não tão alta, renina não tão suprimida, HAS não tão grave e hipopotassemia ausente ou pouco intensa. Responde por 30 a 60% dos casos (maioria).

Hiperplasia adrenal primária

A hiperplasia adrenal primária (HAPr) é a hiperplasia de uma adrenal unilateral. Comporta-se como um APA, mas sem nódulo. A histologia é de hiperplasia. Geralmente, não responde ao angiotensinogênio (igual ao APA). Responde por 6% dos casos.

Carcinoma adrenal produtor de aldosterona

Geralmente são nódulos grandes, > 4 cm, sólidos (atenuação > 10 UH), *washout* < 50% heterogêneos, com infiltração ao redor e comumente secretam outros hormônios, causando síndromes mistas. Respondem por 3% dos casos.

Hiperaldosteronismo familiar tipo 1 (supressível com dexametasona)

Doença autossômica dominante que provoca HAS precoce em crianças e jovens Decorre de uma mutação que causa expressão ectópica da aldosterona sintase na zona fasciculada, provocando a produção de aldosterona mediada por ACTH. Essa produção se torna excessiva e suprimível com dexametasona (uma vez que a dexametasona inibirá o ACTH, que passa a ser o principal estimulador da produção de aldosterona, nesses casos). A TC mostra adrenais normais. Causa < 3% dos HAP. O *screening* deve ser feito em:

- Todo HAP antes dos 20 anos
- HAS antes dos 20 anos
- HAP com história familiar de HAP
- HAP com história familiar de AVC antes dos 40 anos
- Qualquer parente de primeiro grau com esse diagnóstico.

O diagnóstico pode ser feito pela normalização da aldosterona (< 5 ng/dℓ) após dexametasona 0,5 mg VO, 6/6 h, por 4 dias (teste com boa sensibilidade, porém baixa especificidade) ou confirmado pela pesquisa da mutação genética.

Hiperaldosteronismo familiar tipo 2

São aqueles casos de APA ou HAI na mesma família. Comportam-se da mesma maneira que os casos isolados dessas doenças. O gene responsável ainda não foi encontrado, mas é uma herança autossômica dominante.

Hiperaldosteronismo familiar tipo 3

É causado pela mutação no gene *KCNJ5*, que pode ser germinativa (crianças com HAI muito evidente, adrenais muito aumentadas – 3 a 6 vezes o normal, HAS grave, hipopotassemia, aldosterona muito alta e resistência ao tratamento com espironolactona, sendo necessária adrenalectomia bilateral) ou pós-zigótica (adulto com adenoma).

Tratamento do hiperaldosteronismo primário

Visa não só manter o controle pressórico, mas também abolir o estado pró-inflamatório e pró-fibrótico induzido pela aldosterona, reduzindo assim a morbimortalidade.

Adenoma produtor de aldosterona e hiperplasia adrenal primária

Adrenalectomia unilateral videolaparoscópica (retirada de toda a adrenal). É feito um preparo pré-operatório adequado do paciente, com o uso de espironolactona por algumas semanas até a APR não estar mais suprimida (para evitar hipoaldosteronismo no pós-operatório por supressão da outra adrenal). Procede-se ao controle de PA e correção da hipopotassemia.

No pós-operatório imediato, coletam-se aldosterona e renina para verificar a resposta cirúrgica, reduzem-se os anti-hipertensivos (pode demorar de alguns meses até 1 ano para a PA cair), suspende-se a suplementação de potássio no pós-operatório e também a espironolactona (pelo risco de hiperpotassemia pelo hipoaldosteronismo que pode ocorrer nesse período). É efetuada a reposição com SF, não se repondo mais potássio (exceto se a hipopotassemia for confirmada), e atenta-se para o risco de hipoaldosteronismo no pós-operatório (com hiponatremia e hiperpotassemia) pela supressão da adrenal contralateral. Pode ser necessário o uso de fludrocortisona por alguns dias, caso haja hipoaldosteronismo.

A PA e o potássio melhoram em 100% dos pacientes após o tratamento cirúrgico do

APA ou HAPr, mas, apesar da melhora, a hipertensão só é curada em 35 a 60% dos casos. Pacientes com história familiar para HAS, hipertensão de longa data (há mais de 5 anos, com remodelamento vascular), em uso de mais de três anti-hipertensivos, HAS estágio 2 ou 3, aldosterona muito alta, má resposta à espironolactona e idade avançada são aqueles com menor probabilidade de curar a hipertensão com cirurgia (pode haver melhora, mas muitas vezes não se chega à cura). Apesar disso, o tratamento cirúrgico ainda é melhor que o clínico para reduzir a hipertrofia e a sobrecarga do ventrículo esquerdo e o risco cardiovascular, além de ter menor custo a longo prazo.

Hiperaldosteronismo idiopático

O tratamento clínico é realizado com antagonista mineralocorticoide, sendo a espironolactona a primeira escolha. Inicia-se com dose baixa (12,5 a 25 mg) e aumenta-se a cada 4 semanas, titulando-se controle de PA e efeitos colaterais. A dose máxima é de 400 mg/dia. Usa-se a menor dose necessária. Muitas vezes, o tratamento só com espironolactona não é suficiente, sendo necessário adicionar outros anti-hipertensivos e repor potássio. Os melhores anti-hipertensivos para esses casos são aqueles que não agem no sistema renina-angiotensina-aldosterona (porque a renina está bloqueada). Deve-se optar pelos inibidores dos canais de cálcio, alfabloqueadores. Em casos refratários, pode ser feita adrenalectomia unilateral, que pode melhorar o quadro clínico, mas não cura o paciente, já que a hiperprodução de aldosterona é bilateral.

A espironolactona pode ter efeitos colaterais antiandrogênicos (causando disfunção erétil, ginecomastia, diminuição da libido e irregularidade menstrual), principalmente em altas doses (efeitos dose-dependentes). É um antagonista dos receptores androgênicos. Nesses casos, poderia ser usado esplerenone (padrão-ouro), que é um antagonista do receptor de aldosterona com apenas 0,1% de afinidade pelos receptores androgênicos, com muito menos efeitos colaterais. No entanto, é uma medicação muito cara, um pouco menos potente e não disponível no Brasil. A dose é de 100 a 200 mg/dia. Amilorida 20 a 75 mg/dia (Moduretic®, comprimidos de 2,5 mg) e triantereno (não disponível no Brasil) são outras opções de diuréticos poupadores de potássio.

Outras orientações que devem ser dadas aos pacientes são: restrição de sódio, ingesta rica em potássio, redução de fatores de risco cardiovascular e evitar o consumo de álcool.

Hiperaldosteronismo familiar tipo 1

Utiliza-se dexametasona na menor dose possível capaz de suprimir a aldosterona. Inicia-se com 0,125 mg a 0,25 mg/dia (ou prednisona 2,5 a 5 mg/dia) administrada à noite (para suprimir o pico de ACTH que ocorrerá no início da manhã). Prefere-se o uso de corticoide de meia-vida longa para uma boa supressão do ACTH. Monitoram-se os efeitos colaterais, pelo risco de síndrome de Cushing exógena pela administração dos glicocorticoides.

Hiperaldosteronismo familiar tipo 3

Realiza-se adrenalectomia bilateral.

Carcinoma adrenal

- Realiza-se adrenalectomia unilateral via aberta com ou sem quimioterapia associada

Sugestões de leitura

Arlt W. A detour guide to the Endocrine Society Clinical Practice Guideline on case detection, diagnosis and treatment of patients with primary aldosteronism. *European Journal of Endocrinology.* 2010;162:435-8.

Fischer E et al. Aldosterone excess impairs first phase insulin secretion in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(6):2513-20.

Funder JW et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008;93:3266-81.

Mendonça BB. *Testes dinâmicos em endocrinologia.* 2012. Manual entregue para os residentes de endocrinologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP.

Rossi GP, Pitter G, Bernante P, Motta R, Feltrin G, Miotto D. Adrenal vein sampling for primary aldosteronism: the assessment of selectivity and lateralization of aldosterone excess baseline and after adrenocorticotropic hormone (ACTH) stimulation. *Journal of Hypertension.* 2008;26:989-97.

Stewart PM, Allolio B. Adrenal vein sampling for primary aldosteronism: time for a reality check. *Clinical Endocrinology.* 2009.

Stowasser M. Update in primary aldosteronism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2009;94:3623-30.

4

Feocromocitoma e Paraganglioma

Definição

Apesar de apresentarem quadro clínico, diagnóstico e tratamento muito semelhantes, a distinção entre feocromocitoma e paraganglioma é importante, pois cada um deles pode estar associado a maior incidência de outros tipos de neoplasias diferentes, além de terem prognóstico e risco de malignidade distintos:

- Feocromocitoma: tumor originado das células cromafins da medula adrenal, que produz, armazena, secreta e metaboliza as catecolaminas
- Paraganglioma: tumor originado das células cromafins dos gânglios simpáticos extra adrenais (secretores de catecolaminas) ou dos gânglios parassimpáticos (não secretores de catecolaminas). A maioria dos paragangliomas tem origem cervical e não é secretora. Já dentre os paragangliomas não cervicais, 85% são de localização abdominal e 60% são funcionantes.

Epidemiologia

- Incidência de dois a oito casos a cada 1 milhão de pessoas por ano. A incidência ent homens e mulheres é semelhante e maior entre a terceira e a quinta década de vida
- Prevalência: 0,1 a 0,6%
- Risco de malignidade: 10% no feocromocitoma; 15 a 35% no paraganglioma
- Cerca de 10 a 25% dos casos são familiares.

Fisiologia da medula adrenal

A adrenal normal produz muito mais epinefrina do que norepinefrina. Os feocromocitomas podem produzir ambas as catecolaminas, mas costumam produzir

mais norepinefrina, que age em receptores alfa-1-adrenérgicos com maior afinidade do que nos receptores beta-2-adrenérgicos. Já os paragangliomas só produzem norepinefrina. A maior parte do metabolismo das catecolaminas ocorre ainda intratumoral, formando as metanefrinas, que são as derivadas biologicamente inativas das catecolaminas (Figura 4.1).

Receptores adrenérgicos presentes no organismo

- Receptores alfa-1 (presentes principalmente na musculatura lisa dos vasos sanguíneos): promovem a vasoconstrição e o aumento de pressão arterial (PA)
- Receptores beta-1 (presentes principalmente no coração): promovem aumento da frequência cardíaca (cronotropismo) e maior contratilidade miocárdica (inotropismo), além de liberação de renina
- Receptores beta-2 (presentes principalmente na musculatura esquelética): promovem vasodilatação, além de broncodilatação, glicogenólise e liberação de norepinefrina.

A epinefrina tem maior afinidade pelos receptores beta-2, enquanto a norepinefrina tem maior afinidade pelos receptores beta-1. Em altas concentrações, entretanto, a epinefrina exerce maior efeito alfa-1, pois esses receptores são mais prevalentes e têm distribuição difusa pelo organismo. Por isso, às vezes, os tumores produtores de epinefrina podem acabar cursando mais com hipotensão (se o agonismo sobre os receptores beta-2 for maior que o agonismo sobre os receptores alfa-1) e os produtores de norepinefrina podem cursar mais com hipertensão (pois costumam agir mais sobre os receptores alfa-1 do que sobre os beta-2).

Os paragangliomas secretam na sua maioria apenas norepinefrina, pois os gânglios simpáticos não têm a enzima fenil-etanolamina-N-metil-transferase (PNMT), que converte norepinefrina em epinefrina. Nos feocromocitomas da síndrome de von Hippel-Lindau (VHL) ocorre o mesmo padrão. Portanto, se o tumor secretar epinefrina quase sempre ele será de localização adrenal (será um feocromocitoma, e não um paraganglioma).

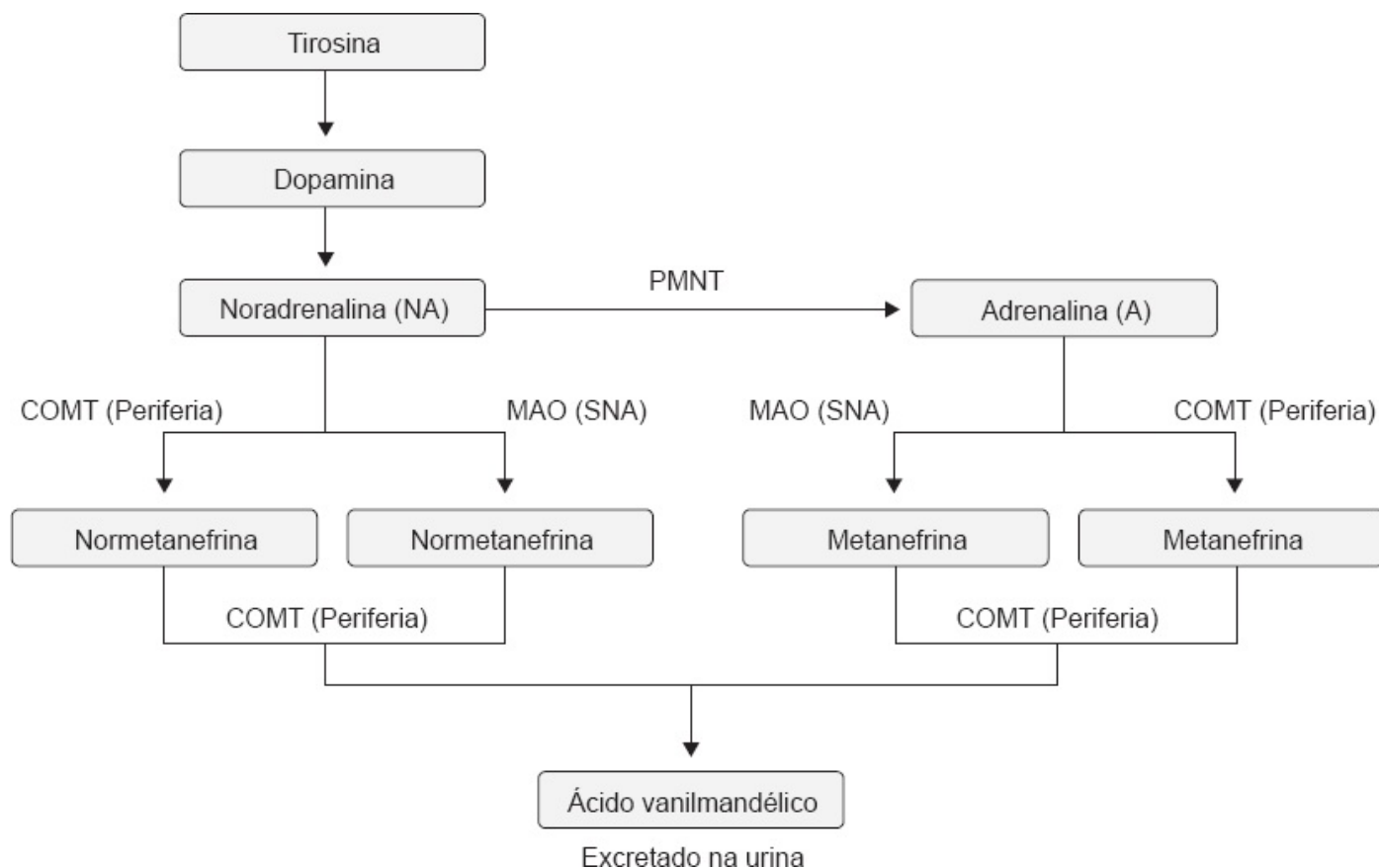



Figura 4.1 Esquema da produção e do metabolismo das catecolaminas.

A catecol-orto-metiltransferase (COMT) é uma enzima que fica na membrana celular das células tumorais (mas também está presente difusamente em outros tecidos) e metaboliza grande parte das catecolaminas produzidas pelos tumores. Converte epinefrina em metanefrina e norepinefrina em normetanefrina pela O-metilação desses compostos. Já nos gânglios do sistema nervoso autônomo (SNA), as catecolaminas são convertidas em metanefrinas pela monoamina oxidase (MAO).

Quadro clínico

Os sintomas principais decorrem dos efeitos cardiovasculares, metabólicos (lipólise, proteólise, glicólise, termogênese, cetose, gliconeogênese) e viscerais (broncodilatação, colelitíase, constipação intestinal) das catecolaminas:

- Assintomático (5 a 8%)
- Hipertensão arterial sistêmica (HAS):

- Sustentada: 50%
- Paroxística: 30%
- Normotensão: 10 a 20%:

- Não existe associação entre o valor da pressão arterial (PA) do paciente e os níveis catecolaminas. O valor da PA vai depender da sensibilidade individual às catecolaminas, do *down regulation* de receptores, da hipovolemia, da produção de substâncias vasodilatadoras pelo tumor [p. ex., peptídio intestinal vasoativo (VIP)] e da participação ativa do SNA, pois a norepinefrina liberada pelos axônios dos neurônios simpáticos tem maior importância no controle da PA do que a epinefrina produzida na adrenal e liberada sistemicamente. Nos pacientes com feocromocitoma, o SNA fica repleto de norepinefrina porque há mais catecolaminas séricas para ele captar, e isso pode justificar as crises paroxísticas que ocorrem em alguns pacientes
- Retinopatia hipertensiva
- Palpitação, taquicardia, arritmia, morte súbita
- Insuficiência cardíaca congestiva (ICC) hipertrófica ou dilatada
- Ansiedade, pânico e sensação de morte iminente
- Mãos e pés frios
- Dor torácica e epigástrica
- Dispneia
- Tremor
- Fadiga
- Sudorese e diaforese
- Depleção volêmica, desidratação [pela vasoconstrição periférica, causando aumento pressórico, inibição de hormônio antidiurético (ADH) e natriurese]
- Hipotensão ortostática (10 a 50%): secundária à depleção volêmica
- Eritrocitose (desidratação com hemoconcentração)
- Cefaleia
- Palidez. Muito raramente pode ocorrer *flushing* (2 a 3%), por uma vasodilatação pó vasoconstrição
- Fenômeno de Raynaud, livedo reticular

- Intolerância a carboidratos, diabetes melito. A epinefrina é hiperglicemiante tanto pelos efeitos contrarregulatórios (aumento da gliconeogênese e glicogenólise) quanto por ação direta, inibindo a secreção de insulina e reduzindo a sensibilidade periférica da insulina
- Náuseas, vômito
- Constipação intestinal (por relaxamento da musculatura visceral mediado pela ação simpática)
- Colelitíase (pela atonia da vesícula mediada pela ação simpática)
- Febre
- Síndromes hormonais por secreção ectópica do feocromocitoma de hormônio liberador de corticotrofina (CRH), hormônio adrenocorticotrófico ou corticotrofina (ACTH), hormônio liberador de hormônio do crescimento (GHRH), proteín relacionada ao hormônio paratireóideo (PTHrp) VIP, ADH (feocromocitomas e paragangliomas podem secretar outros hormônios, além das catecolaminas com alguma frequência)
- Perda de peso
- Hipercalcemia (por PTHrp ou hiperparatireoidismo primário)
- Efeito de massa pelo tumor.

As manifestações do feocromocitoma são mediadas mais pelas catecolaminas estocadas no sistema nervoso simpático do que pelas catecolaminas liberadas sistemicamente na circulação. Isso porque as terminações nervosas dos nervos simpáticos captam as catecolaminas circulantes e as armazenam. Qualquer estímulo simpático é capaz, então, de liberar abruptamente essas substâncias. Por esse motivo, as manifestações clínicas não têm correlação com o nível sérico de catecolaminas.

Tumores pequenos (< 50 g) costumam ser mais sintomáticos do que os grandes porque liberam catecolaminas livres ainda não metabolizadas, normalmente cursam com aumento de catecolaminas séricas livres e concentrações baixas de metanefrinas urinárias. Já os tumores maiores costumam metabolizar as catecolaminas ainda dentro deles próprios, e por isso podem ser menos sintomáticos e cursar com baixos níveis de catecolaminas plasmáticas e altos níveis de metanefrinas urinárias.

Tumores císticos muito grandes podem secretar e metabolizar as catecolaminas

ainda dentro do tumor, liberando apenas as metanefrinas inativas para a circulação, manifestando-se por isso como feocromocitoma assintomático.

Tríade clássica

A tríade clássica é formada por sudorese, cefaleia e palpitações. Esses sintomas ocorrem em crises paroxísticas somente em 56% dos pacientes. Geralmente, as crises duram 15 a 20 min, mas podem variar de poucos minutos a horas, podem ser frequentes (várias vezes ao dia) ou ocasionais (mensais), espontâneas ou desencadeadas por mudança postural, ansiedade, medicações (anestésicos, metoclopramida), exercícios, aumento da pressão intra-abdominal (gravidez, evacuação, esforço físico, tosse, trauma, colonoscopia).

Regra dos 10

- 10% (a 20%) dos tumores têm localização extra-adrenal (são paragangliomas)
- 10% ocorrem em crianças
- 10% são bilaterais ou múltiplos (porcentagem maior em síndromes genéticas, como neoplasia endócrina múltipla tipo 2 [NEM-2] e VHL)
- 10% têm recorrência após ressecção cirúrgica (33%, se houver síndromes genéticas ou paragangliomas)
- 10% são malignos (33%, se houver paragangliomas)
- 10% (a 25%) são familiares
- 10% são encontrados como incidentalomas
- 10% são extra-abdominais
- 10% (a 20%) são não funcionantes.

Genética

Os feocromocitomas podem ser esporádicos (75 a 90%) ou hereditários (10 a 25%). Nesses casos, estão associados a síndromes genéticas familiares e se manifestam em idade mais jovem.

Cinco mutações germinativas são as principais responsáveis pelos feocromocitomas/paragangliomas familiares: *VHL*, *RET*, *NF1*, *SDHB*, *SDHD*. Existem

ainda outras mutações menos comuns, como a mutação em *SDHC* e *SDHA*.

Síndrome de von Hippel-Lindau

- Doença autossômica dominante
- Causada pela inativação do gene supressor tumoral *VHL* presente no cromossomo 3 (3p25-26). Mutação germinativa e somática
- Cursa com feocromocitoma em 20% dos pacientes a partir da segunda década de vic
  - Os feocromocitomas da síndrome de VHL são bilaterais em 50% dos casos e benignos em 95% dos casos. Os paragangliomas são raros
  - Produção apenas de norepinefrina na maioria dos casos (o tumor não tem PMNT que é a enzima que converte norepinefrina em epinefrina)
- Quadro clínico da síndrome VHL:
  - VHL tipo 1: cursa com cistos e carcinoma adrenal, cistos e tumores pancreáticos hemangioblastomas retinianos e de sistema nervoso central (SNC), tumores endolinfáticos, cistadenoma de epidídimo. Não há feocromocitoma nesse tipo de VHL
  - VHL tipo 2A: cursa com feocromocitoma, hemangioblastomas retinianos e de SNC, cistadenoma de epidídimo. Baixo risco de tumor de células claras renais
  - VHL tipo 2B: cursa com feocromocitoma, cistos e carcinoma adrenal, cistos e tumores pancreáticos, hemangioblastomas retinianos e de SNC, tumores endolinfáticos, cistadenoma de epidídimo. Alto risco de tumor de células claras renais
  - VHL tipo 2C: cursa geralmente com feocromocitoma apenas
- Mortalidade da síndrome: geralmente ocorre em decorrência do carcinoma renal de células claras ou de complicações de hemangioblastoma de SNC.

O achado de hemangioblastomas retinianos no fundo de olho de um paciente com feocromocitoma sugere muito a presença de mutação no gene *VHL*, por isso alguns autores sugerem a realização sistemática de fundo de olho nos pacientes com feocromocitoma como rastreio genético dessa síndrome, na impossibilidade de se fazer a pesquisa genética da mutação.

Neoplasia endócrina múltipla tipo 2

- Doença autossômica dominante
- Causada por mutação ativadora do proto-oncogene *RET*
- Cursa com feocromocitoma em 50% dos pacientes:
  - Bilateral (50%) e geralmente de forma assíncrona (o primeiro aparece anos ante do segundo), benignos (95%), adrenais (100%):
    - Produção de epinefrina muito maior que norepinefrina (ao contrário de VHL)
- Quadro clínico:
  - NEM-2A (síndrome de Sipple): carcinoma medular da tireoide (CMT normalmente é o primeiro acometimento a ser diagnosticado), feocromocitoma (10 a 20% dos pacientes abrem o quadro com feocromocitoma) e hiperparatireoidismo primário
  - NEM-2B: CMT, neuromas mucosos, hábito marfanoide. Pode ser ou nã acompanhado de feocromocitoma
- O prognóstico da síndrome costuma ser ruim devido ao CMT, que é a principal caus de mortalidade nesses pacientes, por ser um tumor geralmente de aparecimento precoce e agressivo.

Neurofibromatose tipo 1

- Doença autossômica dominante
- Causada pela inativação do gene supressor tumoral neurofibromin 1 (*NF1*) presente cromossomo 17 (17q11.2)
- Cursa com feocromocitoma em aproximadamente 2% dos pacientes acometidos pela síndrome:
  - Unilateral em 90% das vezes, único (84%), benigno (90%), mas pode também cursar com paragangliomas simpáticos (6%)
  - A produção de epinefrina é maior que a de norepinefrina (assim como na NEM-2
- O diagnóstico de neurofibromatose tipo 1 é feito pela presença de dois ou mais critérios clínicos, dentre os seguintes: seis ou mais manchas café com leite, dois ou mais neurofibromas cutâneos, sardas inguinais ou axilares, dois ou mais hamartomas de íris (nódulos de Lish), glioma de nervo óptico, displasia de esfenoide, pseudoartrose, um parente de primeiro grau com a doença
- Apesar de haver *screening* genético em alguns centros de pesquisa, o diagnóstico da

síndrome é habitualmente clínico.

Paraganglioma familiar SDHD

- Doença autossômica dominante
- Causada por mutação germinativa e somática no gene supressor tumoral *SDHD* presente no cromossomo 11 (11q21-23). É o gene codificador da subunidade D da succinato desidrogenase do complexo mitocondrial II
- Cursa com paraganglioma do parassimpático (benignos, na cabeça e no pescoço)
- Raramente causa paraganglioma simpático ou feocromocitoma
- Raramente maligno
- A mutação do gene *SDHD* sofre *imprinting* do gene materno, de forma que a síndror só pode ser herdada do pai, pois o gene vindo da mãe é inativado.

Paraganglioma familiar SDHB

- Doença autossômica dominante
- Causada por inativação do gene supressor tumoral *SDHB* (succinato desidrogenase subunidade B) presente no cromossomo 1 (1p35-36)
- Cursa com aparecimento de paraganglioma do simpático
- Alto risco de malignidade (> 30 a 50%)
- Não sofre *imprinting* (pode ser herdado do pai ou da mãe)
- Deve ser a primeira mutação pesquisada nos casos de paragangliomas metastáticos.

Paraganglioma familiar SDHC

- Doença autossômica dominante
- Inativação do gene supressor tumoral *SDHC* (succinato desidrogenase subunidade C presente no cromossomo 1 (1q21)
- Cursa com paraganglioma do parassimpático (benignos, cabeça e pescoço)
- Não sofre *imprinting*
- Observação: nos paragangliomas familiares, a penetrância aumenta com a idade e o risco de desenvolver um tumor chega por volta de 100% aos 70 anos, mas muitas vezes eles não são diagnosticados, por serem geralmente benignos e não funcionantes, como ocorre principalmente nas mutações do *SDHD* e *SDHC*.

Neoplasia endócrina múltipla tipo 1

- Doença autossômica dominante
- Causada pela inativação do gene supressor tumoral *MENIN* presente no cromossomo 11 (11q13)
- Pode cursar com feocromocitoma raramente, mas a incidência desse tumor é maior nessa síndrome do que na população geral
- Quando cursa com feocromocitoma, ele é unilateral em 100% dos casos e quase sempre benigno
- Quadro clínico da NEM-1: paciente com tumor hipofisário, hiperparatireoidismo primário e tumor pancreático/duodenal.

Investigação de paciente para feocromocitoma

Investigar para feocromocitoma em caso de:

- Paciente com quadro clínico sugestivo
- Paciente apresentando hipertensão, mas com hipotensão postural e sinais de hipovolemia e desidratação
- Crise hipertensiva ou paroxismo durante parto, cirurgia, anestesia, com medicamento ou manobra de Valsalva
- Incidentaloma adrenal
- Tumor abdominal
- HAS resistente
- HAS lábil com perda de peso
- História familiar de feocromocitoma (em dois ou mais parentes)
- Componentes de NEM-2A, NEM-2B, VHL, paraganglioma familiar, neurofibromato tipo 1.

Diagnóstico

O diagnóstico de feocromocitoma ou paraganglioma é confirmado pela dosagem aumentada de catecolaminas e seus metabólitos (metanefrinas) no sangue e na urina. Muitos laboratórios já medem cada catecolamina separadamente (epinefrina,

norepinefrina, dopamina), além de metanefrinas e normetanefrinas. Os testes mais sensíveis e recomendados atualmente são as metanefrinas plasmáticas (padrão-ouro em sensibilidade) ou as metanefrinas urinárias fracionadas. Se disponíveis, recomenda-se que o *screening* bioquímico se inicie com essas dosagens.

Para os casos em que o rastreio bioquímico tenha sido normal, mas a suspeita clínica desse tipo de tumor é alta, pode-se considerar sua repetição quando houver crise paroxística (coletando os exames logo após a crise).

Devido à heterogeneidade do padrão secretor do feocromocitoma e à sua secreção episódica, preconiza-se que sejam feitos pelo menos dois testes em pelo menos duas ocasiões distintas.

Medicamentos que podem aumentar os níveis sérico e urinário de catecolaminas e metanefrinas

Os medicamentos que podem aumentar os níveis sérico e urinário de catecolaminas e metanefrinas, causando, portanto, resultados falso-positivos, são: antidepressivos tricíclicos, levodopa, antagonistas dopaminérgicos, anfetaminas, descongestionantes, catecolaminérgicos, buspirona, antipsicóticos, reserpina, clonidina, etanol, paracetamol, inibidores da monoaminoxidase (IMAO), betabloqueadores e opioides Esses fármacos devem ser suspensos de 7 a 14 dias antes da coleta.

A idade avançada também aumenta as catecolaminas.

Testes disponíveis

- Metanefrinas urinárias (total, frações, frações livres): teste com boa especificidade (93%)
- Metanefrinas plasmáticas (total, frações, frações livres): é o teste mais sensível (99%). As metanefrinas plasmáticas têm alta sensibilidade (96 a 100%) e, portanto, valor preditivo negativo muito alto, podendo praticamente excluir o diagnóstico nos casos em que sua dosagem vier normal. A especificidade, entretanto, é baixa (85%), podendo cursar com alguns falso-positivos. Esse exame atualmente encontra-se disponível em poucos centros, mas seria o teste ideal para rastreio por ter sensibilidade muito alta
- Catecolaminas urinárias (total e frações): têm alta sensibilidade (98%) e

especificidade (98%), sendo uma boa escolha para rastreio na indisponibilidade das metanefrinas séricas

- Catecolaminas plasmáticas (total e frações): também têm alta sensibilidade (98%) e especificidade (98%), sendo uma boa escolha para rastreio na indisponibilidade das metanefrinas séricas
- Ácido vanilmandélico (VMA) urinário: é um teste com alta especificidade (95%) porém com baixa sensibilidade (por isso não é bom para rastreio). Para que o VMA seja formado, a catecolamina precisa ser metabolizada pela MAO e pela COMT
- Cromogranina A (sérica): é pouco sensível e, por isso, não é um bom teste para rastreio. A cromogranina A é uma glicoproteína armazenada e secretada por grânulos das células neuroendócrinas e pode estar elevada em até 80% dos feocromocitomas, mas não é específica e pode se elevar em outros tumores e também na insuficiência renal crônica (IRC). Deve-se lembrar de suspender os inibidores da bomba de prótons 7 dias antes da coleta para evitar falso-positivos nesse teste, uma vez que esses medicamentos podem causar aumento da cromogranina mediado por hipergastrinemia secundária à hipocloridria desencadeada por eles.

Idealmente, as dosagens de catecolaminas e metanefrinas devem ser consideradas positivas se vierem acima de 2 vezes o limite superior da normalidade (LSN). Valores acima de 2 vezes o limite superior devem ser considerados como rastreio positivo, enquanto valores 4 vezes acima do limite superior têm correlação de quase 100% com a probabilidade pós-teste da doença.

Os valores de referência dependem de cada laboratório e também da maneira como o teste foi coletado (paciente descansado, em repouso, com veia puncionada, ou paciente alerta, estressado, ansioso, com dor, HAS descontrolada, doença grave descompensada). Assim, deve-se sempre avaliar as condições clínicas da coleta da amostra para melhor interpretação dos seus resultados. O ideal é que a coleta seja feita em jejum, pela manhã, em posição supina (deitado) após repouso mínimo de 20 a 30 min, com suspensão prévia das medicações que possam interferir nos resultados 2 semanas antes da coleta. Sabe-se que a coleta com o paciente sentado (como geralmente é feito na maioria dos centros de coleta), em vez de deitado, aumenta muito a incidência de falso-positivos. O valor de referência das catecolaminas e metanefrinas para o

paciente em posição deitada é menor do que para o paciente em posição sentada, mas sabe-se que na maioria dos casos de feocromocitoma ou paraganglioma, esses valores permanecerão altos mesmo em posição deitada, de modo que a coleta nessa posição torna o teste muito mais sensível e específico, evitando os falso-positivos. Se não for possível suspender as medicações interferentes e o rastreio for positivo, deve-se fazer um exame de imagem para prosseguir a investigação. Idealmente, tenta-se fazer dieta sem xantinas (evitando café, chá e chocolate) durante 5 dias antes da coleta.

Tumores pequenos normalmente secretam mais epinefrina (assim como a adrenal normal), causando HAS, diabetes melito e hipermetabolismo. Tumores maiores costumam secretar principalmente norepinefrina. Raros tumores podem ser secretores apenas de dopamina e, nestes casos, as metanefrinas serão normais, porque elas não medem os metabólitos da dopamina. É maior a probabilidade de que esses tumores sejam malignos, e os pacientes podem ter quadro clínico atípico com hipotensão, taquicardia e poliúria. Os paragangliomas secretam na sua maioria apenas norepinefrina, pois os gânglios simpáticos não têm PNMT (enzima que converte norepinefrina em epinefrina). Nos feocromocitomas da VHL, ocorre o mesmo padrão Portanto, se o tumor secretar epinefrina, quase sempre sua localização será adrenal.

Algoritmo diagnóstico de feocromocitoma

■ Etapa 1 | Avaliação bioquímica

Dosagem de catecolaminas e metanefrinas em urina de 24 h. São sugestivos de feocromocitoma os valores pelo menos 2 vezes acima do limite superior da normalidade nos testes. Se estiverem elevadas, passa-se para a segunda fase do rastreio, com exames de imagem. Se normais, faz-se a confirmação com catecolaminas plasmáticas. Considera-se a repetição do teste após uma crise, em casos de pacientes com crises paroxísticas de sintomas.

Dosagem de catecolaminas plasmáticas basais. Valores acima de 2.000 pg/mℓ (somatório de todas as catecolaminas: epinefrina + norepinefrina + dopamina) confirmam feocromocitoma, enquanto valores < 500 pg/mℓ o excluem. Os valores intermediários devem ser mais bem avaliados com a realização de um teste dinâmico. Geralmente, a relação norepinefrina/epinefrina é 5:1.

- Catecolaminas plasmáticas totais < 500 pg/mℓ: excluído feocromocitoma/paraganglioma
- Catecolaminas plasmáticas totais entre 500 e 1.000 pg/mℓ: faz-se o teste provocativo
- Catecolaminas plasmáticas totais entre 1.000 e 2.000 pg/mℓ: faz-se o teste supressiv
- Catecolaminas plasmáticas totais > 2.000 pg/mℓ: confirma-se o diagnóstico. Prossegue-se para o exame de imagem.

Teste provocativo com glucagon. Administra-se glucagon 1 a 2 mg IV em *bolus*, seguido de coleta de catecolaminas plasmáticas nos tempos 0, 2, 4, 6, 8 e 10 min (ou 0, 1, 2 e 3 min). O glucagon causa um estímulo positivo sobre a secreção das catecolaminas. O resultado é positivo para feocromocitoma se as catecolaminas plasmáticas estiverem > 2.000 pg/mℓ em algum tempo ou aumento de 3 vezes o valor basal. Deve-se controlar bem a PA pelo risco de crise hipertensiva no teste. É contraindicado se a PA > 160/100 mmHg, e houver angina ou sintomas graves pela HAS.

Teste de supressão com clonidina. Administra-se 0,3 mg de clonidina, via oral (VO), seguida de coleta de catecolaminas plasmáticas nos tempos 0, 60, 120 e 180 min. A clonidina causa redução na liberação das catecolaminas. O resultado é positivo para feocromocitoma se houver queda mínima das catecolaminas. O resultado será negativo para feocromocitoma se houver queda das catecolaminas para < 500 pg/mℓ ou queda de pelo menos 40% do valor basal. O teste é contraindicado em pacientes hipotensos ou desidratados, uma vez que a administração da clonidina causará queda adicional de PA. É muito raro em uma pessoa com feocromocitoma que as catecolaminas estejam persistentemente normais e precisem do teste de estímulo com glucagon. Geralmente a grande dúvida ocorre quanto aos falso-positivos, de modo que o teste supressivo com clonidina costuma ser bem mais utilizado na prática clínica do que o teste provocativo com glucagon.

Dosagem de metanefrinas plasmáticas. Se essa dosagem estiver disponível, pode ser solicitada como primeira linha de investigação. Valores normais afastam feocromocitoma, enquanto valores 4 vezes acima do limite superior da normalidade confirmam o diagnóstico (podendo então se prosseguir para o exame de imagem). Valores aumentados entre 2 e 4 vezes o limite superior devem ser confirmados com catecolaminas e metanefrinas urinárias (se normais, dosam-se as catecolaminas

plasmáticas também). As metanefrinas plasmáticas têm alto valor preditivo negativo e, por isso, são muito úteis para pacientes com quadro clínico pouco sugestivo ou quadro clínico silente, mas alto risco de feocromocitoma (p. ex., tumor adrenal com história familiar positiva). Portanto, se houver catecolaminas urinárias + metanefrinas urinárias aumentadas, catecolaminas plasmáticas aumentadas ou metanefrinas plasmáticas aumentadas, realiza-se exame de imagem. Em pacientes com disfunção renal pode ocorrer elevação das catecolaminas e metanefrinas séricas em até 2 a 3 vezes o valor de referência. Acima disso, deve-se suspeitar de feocromocitoma. Nesses pacientes, a cromogranina A também perde o valor diagnóstico.

Etapa 2 | Exames de imagem

Os exames de imagem devem ser realizados visando-se localizar o tumor secretor, que já foi diagnosticado bioquimicamente.

Localização dos tumores

- Adrenal: 85 a 90%
- Extra-adrenal (paraganglioma): 10 a 15%:
  - Abdome
  - Tórax
  - Pelve/bexiga
  - Outros – pescoço. A maioria dos paragangliomas não funcionantes (70%) localiza-se no pescoço. No entanto, por serem não funcionantes, esses tumores geralmente não chegam ao endocrinologista, mas sim ao cirurgião de cabeça e pescoço.

Tomografia computadorizada (TC) de abdome. Deve ser o exame de imagem preferencial a ser escolhido para pacientes com rastreio bioquímico positivo. Exame muito sensível (93 a 100%), mas pouco específico (70%). É menos sensível para tumores pequenos e paragangliomas. Deve-se ter cautela com o controle da PA, pois a injeção de contraste pode desencadear uma crise hipertensiva. Pode mostrar uma imagem adrenal bem delimitada, arredondada ou oval, > 3 cm (geralmente > 4,5 cm), heterogênea, comumente com áreas císticas, calcificações presentes em 10 a 15%, atenuação > 10 UH (unidades Hounsfield; geralmente > 25 UH), fazendo diagnóstico

diferencial com carcinoma adrenal. Pode ter *washout* rápido ou lento. O primeiro exame a ser pedido para os pacientes com rastreio bioquímico para feocromocitoma/paraganglioma deve ser a TC com contraste de abdome e pelve.

Ressonância magnética (RM) de abdome. Exame muito sensível (93 a 100%), especificidade 67%, não precisa de contraste (causando menor risco de crise hipertensiva) e tem melhor sensibilidade e especificidade que a TC para avaliação de paraganglioma (quando a localização do tumor é extra-adrenal). É o método de escolha para o diagnóstico em crianças (pois evita radiação), gestantes, pessoas com alergia a contraste iodado, pacientes com clipes metálicos que causem distorção de imagem na TC, pacientes que já tenham recebido uma carga de radiação prévia muito intensa e na suspeita de paraganglioma, especialmente os metastáticos, e quando se deseja avaliar melhor a região de base de crânio e região cervical. Mostra lesões com as mesmas características descritas na TC e acrescenta que a imagem em T2 aparece hiperintensa (comparada com o fígado) em 75% dos feocromocitomas. Todavia, este achado não é tão específico, pois outros tumores adrenais também podem brilhar em T2.

Metaiodobenzilguanidina com I^{131} ou I^{123} (MIBG). É uma molécula que se assemelha à norepinefrina, por isso se acumula nas células enterocromafins. No entanto, por ser formada de iodo, pode também se acumular na tireoide caso não seja feito um preparo previamente ao exame com iodeto de potássio para evitar captação do contraste pela glândula (inicia-se 24 h antes do exame e se mantém por 5 dias o iodeto de potássio 5 gotas 3 vezes/dia). Injeta-se MIBG por via intravenosa (IV) e realiza-se a cintilografia de corpo inteiro após 1 a 3 dias. O marcador será captado no local onde houver acúmulo de células enterocromafins. Caso haja um feocromocitoma ou paraganglioma, o tumor mostrará forte captação do marcador. Muitos paragangliomas não secretores também podem demonstrar acúmulo de MIBG. É um exame de alta especificidade (95 a 100%), mas de sensibilidade menor (80 a 90%) que a TC e a RM. É muito útil para investigar paragangliomas não encontrados ainda anatomicamente e verificar a presença de metástases, especialmente naqueles tumores grandes. Muitos autores sugerem que esse exame seja realizado em todo feocromocitoma/paraganglioma para investigação de metástases ao diagnóstico, principalmente se as lesões forem > 5 a 10 cm, ou se houver lesões extra-adrenais, multifocais ou recorrentes. Tumores acima de 5 cm têm um maior risco de malignidade, que não pode ser confirmada pelo anatomopatológico, somente pela presença de metástases a distância em tecido

normalmente desprovido de células cromafins. Alguns marcadores histológicos e imuno-histoquímicos e moleculares também podem ajudar a predizer maior ou menor risco de malignidade. A EndoSociety recomenda que a cintilografia com MIBG seja solicitada aos pacientes com doença sabidamente metastática, quando se deseja programar tratamento radioterápico com MIBG terapêutico, e para aqueles pacientes com tumores suspeitos de malignidade para avaliar os casos de metástases a distância previamente não reconhecidas.

Casos de feocromocitoma com comprovação bioquímica, mas ainda sem identificação anatômica. Podem ser investigados com exames mais caros, como a PET (tomografia por emissão de pósitrons) com fluorodesoxiglicose-18 (FDG-18, que é um exame inespecífico) ou PET-FDG-18-DOPA (glicose marcada com dopamina; é o melhor exame atualmente, com sensibilidade de quase 100% na detecção de tumores neuroendócrinos, porém sua disponibilização é muito pequena e ainda não existe no Brasil), cateterismo de adrenais e octreoscan.

Investigação de síndromes genéticas em paciente com diagnóstico confirmado de feocromocitoma ou paraganglioma

A investigação das síndromes genéticas em paciente com diagnóstico confirmado de feocromocitoma ou paraganglioma deve ser realizada em caso de:

- Sinais ou sintomas das síndromes clínicas genéticas descritas anteriormente: pesquis o gene da síndrome genética suspeitada
- Feocromocitoma ou paraganglioma maligno: investiga-se paraganglioma familiar, principalmente *SDHB*, seguido de *SDHD*, *SDHC* e *VHL* (nesta sequência). Sempre se começa investigando o *SDHB* em todos os casos de malignidade
- Paraganglioma benigno: todo paraganglioma benigno deve ser investigado com *SDH* seguido de *SDHB* e *SDHC* (nesta ordem). Caso não seja encontrada mutação nos genes *SDH*, então se deve pesquisar mutação no *VHL*
- Feocromocitoma bilateral: 50 a 75% têm causa familiar, sendo as principais mutaçõ a do gene *RET*, *VHL* e paraganglioma familiar. Deve-se lembrar que mutações do gene *RET* vão causar aumento de epinefrina, e mutações do *VHL* vão causar aumento da norepinefrina

- Feocromocitoma unilateral com história familiar de feocromocitoma ou de paraganglioma
- Feocromocitoma unilateral em pacientes com menos de 50 anos
- Pessoas assintomáticas sob alto risco de feocromocitoma ou paraganglioma pela história familiar, com mutação genética familiar conhecida.

A EndoSociety recomenda que a possibilidade de pesquisa genética seja conversada e avaliada individualmente com todos os pacientes portadores de feocromocitoma e paraganglioma e que seja especialmente considerada naqueles pacientes com quadro clínico mais jovem, ou com doença bilateral ou multifocal, doença metastática, história familiar positiva ou história pessoal de outros acometimentos de síndromes sabidamente reconhecidas como de risco para esse tipo de tumor. A presença ou não de algum fenótipo, de história familiar, o local do tumor, a bilateralidade e o perfil bioquímico vão ajudar a escolher quais genes devem ser prioritariamente pesquisados em cada caso.

Tratamento

■ Preparo pré-operatório

Alfabloqueador (antagonistas seletivos dos receptores alfa-1). Deve ser o primeiro fármaco iniciado em todos os pacientes com feocromocitoma ou paraganglioma secretor, idealmente iniciado pelo menos 2 a 4 semanas antes da cirurgia. Começa-se com dose baixa, aumentando-a aos poucos, enquanto o paciente restaura a volemia, até se manter normotenso e hidratado (normovolêmico). Enquanto a dose é aumentada gradualmente, o paciente deve ingerir bastante líquido, fazer dieta hipersódica (exceto se houver ICC, IRC e cirrose) para restaurar a volemia e corrigir a hipotensão postural. Devem ser suspensos no mínimo 8 h antes do procedimento cirúrgico para evitar hipotensão refratária no pós-operatório.

- Prazosina (comprimidos de 1, 2 e 4 mg): inicia-se com 0,5 mg/dia e aumenta-se até obter o controle pressórico adequado. Dose máxima de 20 mg/dia
- Doxazosina (comprimidos de 1, 2 e 4 mg): inicia-se com 1 mg/dia e aumenta-se progressivamente até obter controle pressórico. Dose máxima de 32 mg/dia

- Outras opções: terazosina, fenoxibenzamina (10 a 80 mg/dia), fentolamina (este é o único alfabloqueador com apresentação IV, por isso pode ser dado em emergências hipertensivas e durante o procedimento cirúrgico, em caso de crise hipertensiva. No entanto, não está disponível no Brasil)

Bloqueador dos canais de cálcio. São excelentes escolhas para controle de PA dos pacientes no pré-operatório, devendo ser a segunda classe de anti-hipertensivos escolhida. Devem ser associados aos alfabloqueadores, caso os primeiros não sejam suficientes para manter o paciente normotenso no pré-operatório.

- Nifedipino: 30 a 60 mg/dia
- Anlodipino: 5 a 10 mg/dia.

Betabloqueador. Caso a hipertensão persista mesmo com o tratamento otimizado com alfabloqueadores e inibidores do canal de cálcio, ou se o paciente apresentar taquicardia ou outras arritmias após início do alfabloqueador, deve-se pensar em utilizar o betabloqueador. Nunca se introduz o betabloqueador em paciente que não esteja usando alfabloqueador há pelo menos 4 semanas, pois, nesses casos, uma liberação de catecolaminas poderia desencadear crise hipertensiva grave (os receptores beta ficam bloqueados e as catecolaminas se ligam todas aos receptores alfa desbloqueados, causando vasoconstrição intensa).

- Propranolol: 40 mg, 3 a 4 vezes/dia
- Atenolol: 25 a 100 mg/dia.

Outros [inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA)]. Se o paciente ainda estiver hipertenso mesmo em uso de alfabloqueador com dose otimizada e bloqueador de canal de cálcio, os inibidores da ECA ou BRA podem ser associados. O importante é manter a PA bem controlada nos 7 a 14 dias que antecedem a cirurgia (PA < 130/80 mmHg) com PA sistólica > 90 mmHg em pé. A medição é sempre efetuada com o paciente em pé e deitado para verificar se não há hipotensão postural muito grave (causada por depleção volêmica, que sempre precisa ser corrigida no pré-operatório).

Sinais de adequado preparo pré-operatório

- PA normal: < 130/80 mmHg
- PA sistólica: > 90 mmHg em pé (idealmente > 100 mmHg)
- < 1 extrassístole/5 min
- Sem alteração de segmento ST-T no eletrocardiograma (ECG) por 7 dias
- Frequência cardíaca (FC): 60 a 70 bpm, em posição sentada, e 70 a 80 bpm, de pé
- Ideal: sem hipotensão postural.

Quando o paciente está bem preparado, a mortalidade cirúrgica dos feocromocitomas e dos paragangliomas é de 1%.

Manuseio operatório

- Não se administra nem alfa nem betabloqueador no dia da cirurgia (suspende-se 8 h antes)
- Deixa-se o paciente bem hidratado (infunde-se 1 a 2 ℓ de SF a 0,9%)
- Não se usam opioides, fentanila, morfina ou quetamina como agentes anestésicos (podem estimular a liberação de catecolaminas) nem halotano/desflurano
- Não se usa atropina (risco de taquicardia intensa)
- São permitidos: propofol, etomidato, barbitúricos
- Prefere-se a videolaparoscopia sempre que possível, em detrimento de cirurgia aber (reduz dor, custo, morbidade, complicações e tempo de internação)
- Se o feocromocitoma for unilateral, resseca-se toda a adrenal. Se for bilateral ou na presença de mutações que aumentam muito o risco de surgir futuramente um feocromocitoma na adrenal contralateral (como mutação no *RET* ou *VHL*), considera-se retirar apenas o tumor, mantendo-se o restante do córtex adrenal (reduzindo a necessidade de reposição de glicocorticoides posteriormente, apesar de aumentar um pouco o risco de recidiva do feocromocitoma)
- Nos paragangliomas ou tumores grandes > 6 cm suspeitos de malignidade, opta-se p cirurgia aberta, para visualizar bem toda a cavidade abdominal e ter certeza de que não há outras lesões a distância que não foram diagnosticadas.

Manuseio pós-operatório

Normalmente a PA se reduz bastante no pós-operatório dos pacientes operados de feocromocitoma e paraganglioma, devendo ser feita hidratação adequada e usar

fármacos vasomotores, se necessário. A hipertensão é curada no pós-operatório normalmente, mas até 50% dos pacientes podem ainda persistir hipertensos. Caso isso ocorra, consideram-se doença residual, metástases ou hipertensão essencial.

Outra intercorrência comum no pós-operatório desse tipo de cirurgia é a ocorrência de hipoglicemia hiperinsulinêmica algumas horas após a retirada do tumor (causada por hiperinsulinemia rebote, pois as catecolaminas inibiam a secreção pancreática e causavam resistência insulínica periférica, e à sua retirada ocorre maior sensibilidade à insulina e aumento da sua secreção pelo pâncreas). Isso pode ser prevenido com a infusão de soro glicosado a 5% nas 24 a 48 h de pós-operatório. Muitos pacientes que estavam diabéticos no pré-operatório podem se curar dessa comorbidade após a cirurgia.

Doença metastática

Os principais locais de metástases dos feocromocitomas ou paragangliomas malignos são os ossos, pulmão, fígado e linfonodos. A sobrevida da doença metastática em 5 anos é de apenas 50%.

Lesões grandes, pacientes com mutação de *SDHB* conhecida, tumores extra-adrenais, secreção de dopamina, síndromes genéticas e pacientes jovens aumentam o risco de malignidade. São opções de tratamento para doença metastática:

- Ressecção cirúrgica das metástases (retira-se a maior quantidade de tumor possível) fazendo um *debulking* tumoral
- Embolização arterial do tumor (por radiologia intervencionista)
- Alfametilmetatirosina (metirosina), 250 a 1.000 mg VO 4 vezes/dia. É um inibidor d síntese das catecolaminas (análogo da tirosina, realiza a inibição competitiva da tirosina hidroxilase), mas, devido aos efeitos colaterais (sedação, transtornos psiquiátricos, sintomas extrapiramidais), seu uso fica restrito aos tumores malignos
- MIBG radioativa terapêutica (para pacientes que captam na MIBG)
- Análogos de somatostatina radioativos (para pacientes que captam no octreoscan)
- Quimioterapia (resposta média) com ciclofosfamida, vincristina, dacarbazina
- Alfabloqueadores (tratamento sintomático apenas).
- Outras drogas em teste: sunitinib, everolimus, trastuzumab, talidomida.

Seguimento dos pacientes

- Deve-se dosar catecolaminas/metanefrinas após 2 a 4 semanas da cirurgia (devem estar normalizadas, se foi realizada a ressecção completa do tumor). Se persistirem elevadas, avaliam-se metástases ou lesão residual. As catecolaminas/metanefrinas podem persistir elevadas na primeira semana devido ao armazenamento nas vesículas do SNA, por isso devem ser dosadas idealmente apenas após 2 semanas da cirurgia
- Avaliam-se anualmente catecolaminas/metanefrinas devido ao risco de 10% de recorrência em tumores aparentemente curados. Só se repete a imagem se a bioquímica for positiva
- Tempo de seguimento:
  - Tumores esporádicos: 10 anos
  - Tumores familiares: a vida toda
  - Paragangliomas: a vida toda.
- Testam-se os parentes de primeiro grau para feocromocitoma
- Rastreio genético, se indicado. Se o rastreio for positivo, pesquisam-se outros componentes das síndromes:
  - Se houver história familiar positiva ou quadro clínico sindrômico, investiga-se o gene da síndrome suspeita, por exemplo
  - Se houver feocromocitoma maligno: testam-se *SDHB* → *SDHD* → *VHL*. Não se investiga *RET,* porque os feocromocitomas da NEM-2 são sempre benignos
  - Se houver feocromocitoma bilateral: testam-se *RET* → *VHL* → *SDHD*, *SDHB*
  - Se paragangliomas: *SDHD*, *SDHB* → *VHL*. Não precisa investigar *RET*, pois a *NEM-2* não causa paraganglioma
  - Se houver feocromocitoma unilateral, esporádico, benigno em paciente jovem (< 50 anos): *VHL* → *SDHD*, *SDHB* → *RET*.

Feocromocitomas secretores de epinefrina não precisam de rastreio para *VHL*, que só secreta norepinefrina. Já os tumores produtores de norepinefrina não precisam de rastreio para *RET*, que só secreta epinefrina.

Sugestões de leitura

Brown MJ et al. Pheochromocytoma. *Horm Metab Res.* 2009; 41:655-7.

Karagiannis A et al. Pheochromocytoma: an update on genetics and management. *Endocrine-Related Cancer.* 2007;14:935-56.

Lenders JWM et al. Phaeochromocytoma. *The Lancet.* 2005;366(9486):665-75.

Lenders JWM et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *JCEM.* 2014;99(6):1915-42.

Pacak K et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism.* 2007;3(2).

Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(11):4069-79.

Weingarten TN et al. Comparison of two preoperative medical management strategies for laparoscopic resection of pheochromocytoma. *Urology.* 2010;76(2).

5

Incidentaloma Adrenal

Definição

O incidentaloma adrenal é definido como o achado acidental ou inadvertido de massa na glândula adrenal durante exame de imagem feito para excluir outra patologia, em paciente sem quadro clínico ou história prévia de doença primária das adrenais e sem nenhuma malignidade conhecida que possa estar levando a uma metástase para a adrenal. O nódulo deve ser maior que 10 mm, pois massas menores que isso não precisam ser investigadas.

Epidemiologia

A prevalência dos incidentalomas adrenais chega a 4% da população geral em exames de imagem e em 6% das necropsias. A frequência aumenta muito com a idade, sendo 0,2% em jovens, 4% em adultos e até 7% em idosos. O risco é maior na raça branca, em obesos, portadores de diabetes melito e hipertensos. Esses dados podem apresentar um viés, uma vez que indivíduos mais idosos, bem como os da raça branca, são os grupos que mais realizam exames de imagem. Sabe-se que é incomum abaixo dos 50 anos, sendo especialmente incomum na infância. Acomete igualmente homens e mulheres. Cerca de 10 a 15% dos incidentalomas adrenais são bilaterais, 50 a 60% à direita e 30 a 40% à esquerda.

Relevância clínica

Diante do achado de um incidentaloma adrenal, duas perguntas devem ser respondidas:

- A lesão adrenal apresenta características de comportamento benigno ou maligno?
- A lesão adrenal produz algum hormônio?

Avaliação por imagem

Ultrassonografia de abdome

A ultrassonografia (USG) de abdome é um exame muito dependente da experiência do operador e não muito bom para detectar massas menores de 3 cm (tendo apenas 65% de sensibilidade nesses casos). No entanto, para tumores com mais de 3 cm, a sensibilidade chega a 100%. Nesses casos, pode ser útil para o seguimento do incidentaloma, permitindo a avaliação de tamanho e crescimento e evitando a necessidade de repetição de tomografia computadorizada (TC) anualmente. A USG entretanto, não é boa para diferenciar malignidade de benignidade, pois não é específica. Portanto, é um exame bom para diagnóstico de massas grandes e seguimento do crescimento dessas massas.

Tomografia computadorizada sem contraste

A TC sem contraste é o melhor exame para predizer benignidade ou malignidade de nódulos adrenais a partir dos seguintes parâmetros:

- Tamanho: nódulos com menos de 3 cm são quase sempre benignos. A partir de 4 cm, risco de malignidade aumenta muito. A maioria dos tumores acima de 4 cm ainda é adenoma, mas a partir desse valor começam a surgir os carcinomas. Tumores malignos têm geralmente mais de 6 cm. Em nódulos com mais de 4 cm, sabe-se que um a cada 12 nódulos é maligno, enquanto em nódulos com mais de 6 cm essa relação se torna um maligno a cada três nódulos. O crescimento do nódulo acima de 0,8 cm em 3 a 12 meses também é fator preditivo de malignidade
- Densidade: nódulos gordurosos, homogêneos, com atenuação menor que 10 unidades Hounsfield (UH) falam muito a favor de benignidade. Este é o dado que tem maior poder preditivo de benignidade dentre todos os outros dados. Cerca de 70% dos adenomas adrenais são ricos em gorduras e têm atenuação ≤ 10 UH. Já as lesões não adenomas e até 30% dos adenomas têm atenuação > 10 UH. Assim, incidentalomas com atenuação maior do que 10 UH são indeterminados e devem ser mais bem avaliados com a TC com contraste para avaliação de *washout*. Já os incidentalomas com < 10 UH têm um alto valor preditivo positivo de benignidade e não precisam ser avaliados com injeção de contraste

- Formato/características: bordas regulares, conteúdo homogêneo, ausência de acometimento de estruturas vizinhas, ausência de calcificações, de necrose e de hemorragias contribuem para a benignidade.

Tomografia computadorizada com contraste

A TC com contraste é útil nos casos de lesões com atenuação maior do que 10 UH Aplica-se o contraste intravenoso (IV) e faz-se a imagem das adrenais nos tempos 0, 2 e 10 min após a injeção do contraste, para avaliação do clareamento do contraste ou *washout*:

- *Washout* do contraste: avalia-se quanto foi o decremento da atenuação em UH após min. Se o decremento relativo for maior do que 40% ou o decremento absoluto maior do que 60% (que é o dado com melhor valor preditivo), sugere-se que se trata de adenoma ou lesão benigna. O Quadro 5.1 mostra como é feito o cálculo do *washout* relativo e absoluto
- Atenuação na fase precoce: valores de atenuação precoce após a injeção de contrast acima de 35 UH também tornam o nódulo mais suspeito para malignidade.

Ressonância magnética de abdome

A ressonância magnética (RM) de abdome é o melhor exame para avaliar invasão de estruturas adjacentes. Algumas informações importantes que podem ser observadas neste exame são:

- Grande perda de sinal na sequência T1 fora de fase: a lesão fica muito escura, quanc comparada com o baço. A queda de sinal na sequência T1 fora de fase da RM ocorre quando a lesão observada tem alto teor de gordura. Portanto, se a adrenal apresenta essa queda, indica que seu conteúdo é muito gorduroso, o que é um fator preditivo positivo de benignidade. No entanto, deve-se lembrar de sempre fazer a comparação do sinal do incidentaloma adrenal com o baço e não com o fígado, pois a comparação com o fígado pode gerar um viés em caso de esteatose hepática, quando o próprio fígado gorduroso também sofrerá queda de sinal na sequência em T1 fora de fase e, com isso, a análise comparativa ficará prejudicada. Para os adenomas ricos em gorduras, a TC é tão boa quanto a RM para o diagnóstico. Já para os adenomas com atenuação > 10 UH (que indica menor conteúdo gorduroso),

a RM fora de fase pode dar uma ajuda adicional no diagnóstico

- Intensidade do sinal na sequência T2: sinal hiperintenso na sequência T2 sugere o diagnóstico de feocromocitoma ou carcinoma adrenal, enquanto o sinal isointenso sugere adenoma. Hiperplasia macronodular ou leiomiomas das glândulas suprarrenais também podem apresentar este hipersinal algumas vezes.

Quadro 5.1 Cálculo do *washout*.

***Washout* absoluto**	Atenuação na fase precoce 2 min – fase tardia 10 min/fase precoce 2 min – atenuação basal
***Washout* relativo**	Atenuação na fase precoce 2 min – fase tardia 10 min/fase precoce 2 min
Exemplo de **cálculo do *washout*** TC sem contraste: 40 UH (indeterminado) TC com contraste: • 2 min após contraste 72 UH (incremento 32 UH) • 10 min após contraste 60 UH (decremento 12 UH) Decremento absoluto = 72 – 60/72 – 40 = 12/32 = 37,5% Decremento relativo = 72 – 60/72 = 12/72 = 16% Conclusão: suspeito de malignidade (*washout* lento do contraste)	

Tomografia por emissão de pósitrons com fluordesoxiglicose-18

É uma tomografia por emissão de pósitrons (PET) com FDG-18 (fluordesoxiglicose 18), injeção de glicose marcada com flúor e quantificação da captação desta glicose marcada pelos diversos tecidos do corpo. Assim, a PET-FDG-18 mostra a captação de glicose pelo nódulo, que é maior quanto maior for o metabolismo daquele nódulo, e se for muito elevado sugere malignidade. Esta captação pode ser medida de forma quantitativa pelo *standardized uptake value* (SUV), a medida utilizada para mensurar a captação de glicose por cada tecido. O ideal é que a captação do incidentaloma adrenal seja sempre comparada com a captação hepática de glicose. Nódulos menores que 1 cm têm captação menor que o fígado e, portanto, não há boa sensibilidade nesse caso. Se a relação SUV do nódulo/SUV hepática for inferior a 1,45 a 1,60, há grande probabilidade de benignidade. Captações maiores de glicose pelo incidentaloma adrenal indicam um maior metabolismo e por isso são mais sugestivas de carcinoma ou

feocromocitoma. Vale a pena lembrar que eventualmente adenomas também podem ser hipercaptantes e carcinomas podem captar pouco em situações de necrose ou hemorragia. A associação de PET à TC (com ou sem contraste) aumenta a sensibilidade e a especificidade, principalmente a TC com contraste (permitindo a avaliação do *washout*). A PET é útil para auxiliar na decisão terapêutica de nódulos com características duvidosas ou indeterminadas nos exames de imagem, evitando cirurgias desnecessárias nos nódulos não captantes e favorecendo a ressecção dos nódulos captantes. A PET não é um exame específico, mas indica a necessidade cirúrgica, se positivo, e ajuda no estadiamento e na avaliação de metástases.

Biopsia por punção aspirativa por agulha fina

A biopsia por punção aspirativa por agulha fina (PAAF) não ajuda no diagnóstico entre benignidade e malignidade de lesões adrenais, mas consegue diferenciar lesões de origem adrenal daquelas de origem extra-adrenais, como infecções ou metástases. Os principais riscos desse procedimento são: pneumotórax, sangramentos, infecções e pancreatite.

A Tabela 5.1 resume as principais características das massas adrenais nos exames de imagem.

Avaliação hormonal

A pesquisa de funcionalidade adrenal deve ser realizada em todos os incidentalomas, visando a:

- Excluir síndrome de Cushing (SC) subclínica em todos os pacientes (corresponde de 5 a 15% dos incidentalomas)
- Excluir feocromocitoma silencioso em todos os pacientes (corresponde de 1 a 11% dos incidentalomas)
- Excluir hiperaldosteronismo nos pacientes hipertensos ou naqueles com hipopotassemia espontânea ou induzida por diuréticos (corresponde a menos do que 1% dos incidentalomas).

Tabela 5.1 Características principais das massas adrenais nos exames de imagem.

Massas adrenais	Principais características
Adenoma	Geralmente pequeno, < 3 cm, bem delimitado, ovalado, homogêneo, unilateral, < 10 UH pré-contraste, isointenso em T1 e T2, raramente apresenta cistos ou calcificações (hemorragia, necrose), tem realce médio com contraste e *washout* rápido
Carcinoma	Geralmente > 4 cm, irregular, margens mal delimitadas, heterogêneo, geralmente unilateral, com grande captação de contraste, > 10 UH (> 25 UH geralmente) pré-contraste, hiperintenso em T2, comumente com presença de calcificações, componente cístico (necrose, hemorragia), crescimento rápido, *washout* lento do contraste
Feocromocitoma	Com mais de 3 cm, ovalado, margens bem delimitadas, heterogêneo, áreas com degeneração cística, unilateral (maioria) ou bilateral, realce com contraste, > 10 UH, hiperintenso em T2, crescimento de > 1 cm/ano, pode ter calcificações e *washout* lento do contraste
Metástases	Irregular, margens mal delimitadas, tamanho variável, heterogêneo, muitas vezes bilateral, realce com contraste, > 10 UH, hiperintenso em T2, pode ter cistos e calcificações, *washout* lento do contraste

Avaliação de síndrome de Cushing subclínica

Deve-se realizar o teste de supressão do cortisol da manhã após administração de dexametasona 1 mg à meia-noite (este é o melhor teste para *screening* de SC subclínica nos incidentalomas adrenais), dosagem de hormônio adrenocorticotrófico ou corticotrofina (ACTH, que estará baixo no incidentaloma produtor de cortisol) e sulfato de de-hidroepiandrosterona (s-DHEA; cujo nível também estará baixo em decorrência de ACTH baixo). Outras opções de testes disponíveis para excluir SC subclínica são cortisol urinário de 24 h, cortisol salivar à meia-noite e cortisol sérico à meia-noite.

Para interpretação do valor de cortisol sérico pela manhã após supressão com 1 mg de dexametasona à meia-noite, a maioria dos autores considera como valor de

referência um cortisol < 5 µg/dℓ, caso queira priorizar uma maior sensibilidade, ou < 1,8 µg/dℓ, caso queira priorizar uma maior especificidade.

A SC subclínica pode ser manejada clínica ou cirurgicamente. Os casos com muitas comorbidades potencialmente atribuíveis ao hipercortisolismo, como hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes melito, dislipidemia, osteoporose e obesidade central, principalmente aquelas de difícil controle, devem ser avaliados melhor para o provável risco/benefício do tratamento cirúrgico com adrenalectomia da adrenal acometida.

A Figura 5.1 sugere uma conduta a ser tomada para avaliação da SC subclínica.

Avaliação de feocromocitoma

Deve-se dosar catecolaminas ou metanefrinas, séricas ou urinárias, sendo a pesquisa de metanefrinas séricas o exame mais sensível para o diagnóstico, apesar de ser mais caro e não disponível universalmente.

Os feocromocitomas são geralmente nódulos heterogêneos, sólido-císticos, vascularizados, podem ter áreas de calcificações e de necrose, com atenuação superior a 10 UH, além de *washout* lento ou rápido, geralmente hiperintensos na sequência em T2 da RM. Devem ser rastreados mesmo que a imagem não seja sugestiva de feocromocitoma e o paciente seja totalmente assintomático e normotenso, uma vez que se trata de uma doença de alta morbimortalidade quando não tratada adequadamente a tempo; portanto, não se pode correr o risco de perder esse diagnóstico.

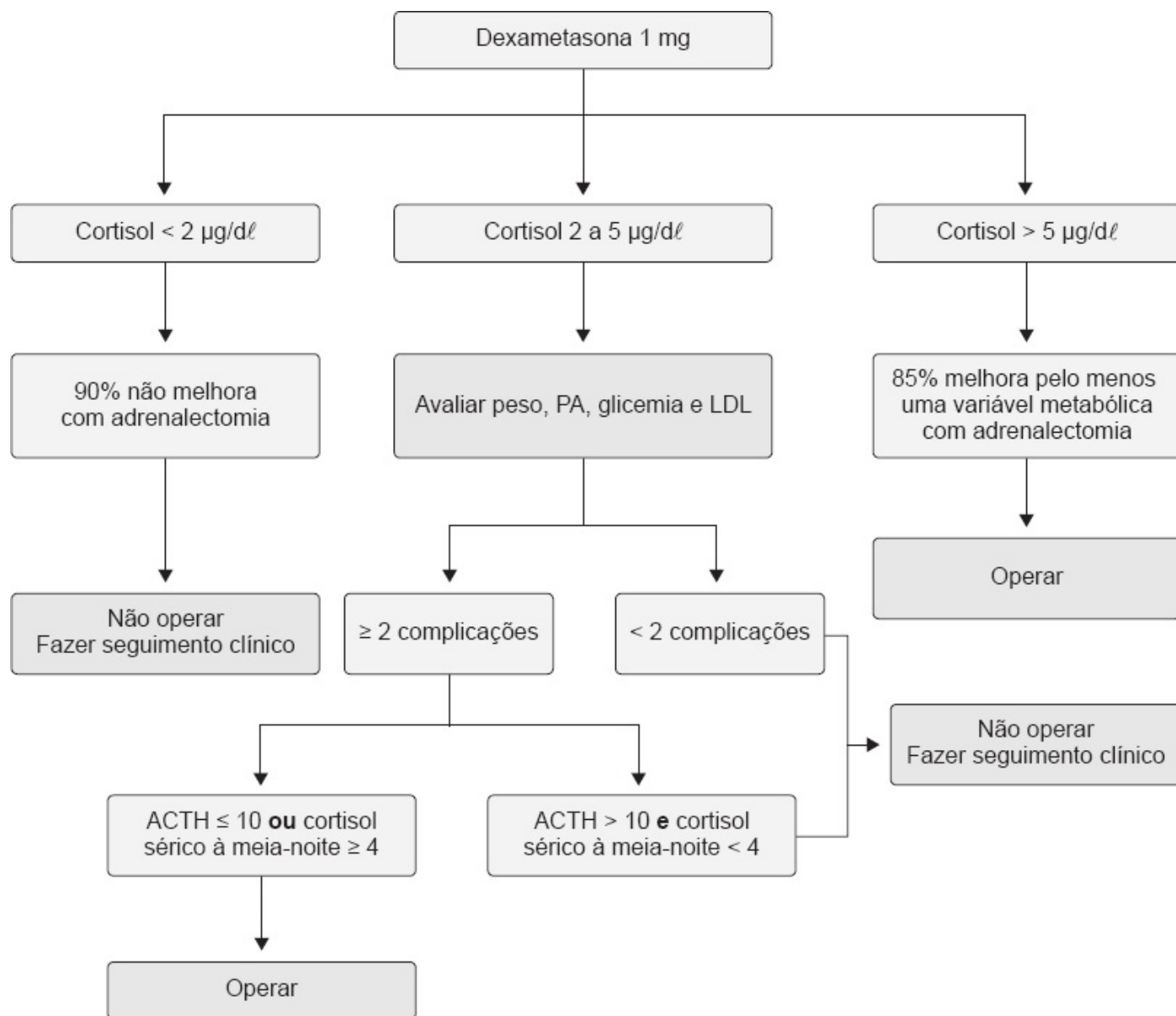



Figura 5.1 Conduta para avaliação da SC subclínica.

Caso seja feito diagnóstico de feocromocitoma, o tratamento deve ser cirúrgico conforme descrito com mais detalhes no Capítulo 4, específico sobre feocromocitoma.

Avaliação de hiperaldosteronismo

Deve-se fazer *screening* de hiperaldosteronismo nos pacientes hipertensos ou hipopotassêmicos com a relação aldosterona/atividade plasmática de renina (APR) e com a dosagem do potássio sérico. É preciso lembrar que, se o laboratório só realizar a dosagem de renina direta (e não da atividade plasmática da renina), o valor da renina deve ser dividido por 12 para se chegar ao valor da APR, que é o que deve ser usado

para o cálculo da relação.

Se a relação for menor que 20, ela exclui o diagnóstico. Se estiver entre 20 e 30, diz-se que o diagnóstico é suspeito. Se for maior que 30, com a dosagem de aldosterona superior a 15 ng/dℓ, considera-se o rastreamento positivo e deve-se prosseguir a investigação com os testes confirmatórios (ver Capítulo 3, específico sobre hiperaldosteronismo primário). Deve-se tomar cuidado se a relação estiver alta à custa apenas de APR baixa, pois a aldosterona também deve estar elevada (idealmente acima de 15 ng/dℓ) para se considerar o rastreio positivo.

A modificação do esquema anti-hipertensivo e o tratamento da hipopotassemia, antes de se realizar os exames de rastreio e confirmatórios, quase sempre são necessários. A relação aldosterona/APR nunca deve ser empregada em pacientes em uso de espironolactona e, em casos de resultados duvidosos, deve-se idealmente também suspender o uso de medicamentos que causam o falso aumento dessa relação (como betabloqueadores, alfa-agonistas centrais, anti-inflamatórios) e também aqueles que causam falsa redução [inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), bloqueadores do receptor de aldosterona, tiazídicos, inibidores dos canais de cálcio di-hidropiridínicos].

Pacientes acima de 40 anos com hiperaldosteronismo confirmado, mesmo na presença de imagem adrenal compatível com esse diagnóstico, devem ser submetidos ao cateterismo de adrenais para avaliar se a produção aumentada de aldosterona se deve realmente ao incidentaloma ou à hiperplasia adrenal, visto que a prevalência de incidentalomas não funcionantes na população com mais de 40 anos já deixa de ser tão desprezível (por volta de 4%). Nestes casos, o tratamento com adrenalectomia não resolverá a hipersecreção hormonal, que deverá ser controlada de forma medicamentosa, com o uso de antagonistas da aldosterona, como a espironolactona.

Para mais detalhes sobre o diagnóstico e tratamento do hiperaldosteronismo primário, consulte o Capítulo 3, específico sobre essa doença.

Seguimento do incidentaloma

As seguintes condições devem ser consideradas no que se diz respeito ao seguimento de um incidentaloma adrenal:

- Tumor funcionante: cirurgia
- Tumor não funcionante com mais de 4 cm: cirurgia
- Tumor não funcionante com menos de 4 cm, mas com *washout* menor do que 40 a 60 e atenuação maior que 10 UH (o que indica nódulo suspeito): cirurgia
- Tumor não funcionante menor que 4 cm sem sinais suspeitos de carcinoma, com *washout* maior que 40 a 60% e atenuação menor que 10 UH:
  - Repete-se a TC em 3 a 6 meses e depois anualmente durante 5 anos. Se houver crescimento superior a 0,8 cm em 1 ano, indica-se cirurgia
  - Avaliação hormonal anual também por 5 anos, pois até 20% dos tumores não funcionantes passam a ser funcionantes, principalmente se maiores que 3 cm. Deve ser feito *screening* hormonal anual apenas para SC e feocromocitoma. *Screening* para hiperaldosteronismo deve ser feito apenas ao diagnóstico do incidentaloma, e não precisa ser repetido de forma anual. Se em algum momento houver manifestação de funcionalidade pelo incidentaloma, indica-se cirurgia.

A maioria dos carcinomas de adrenal cresce mais de 2 cm/ano e tem sobrevida inferior a 50% em 5 anos. A maioria dos incidentalomas permanece com seu tamanho estável durante os anos. Cerca de 5 a 20% cresce um pouco (mais de 1 cm/ano) e 4% reduz seu tamanho ou até desaparece. Aproximadamente uma em cada mil lesões se mostra maligna ao longo do seguimento.

O risco de um adenoma não funcionante passar a secretar algum hormônio na evolução existe, principalmente se acima de 3 cm e para secreção de cortisol. Estudos prospectivos mostram um risco de 0,3% de se tornar SC subclínica, 0,2% de se tornar feocromocitoma e 0% de se tornar aldosteronoma. Por esse motivo, não é necessária a repetição do *screening* para hiperaldosteronismo ao longo dos anos. Após 3 a 4 anos de seguimento, esse risco atinge um platô, ou seja, a possibilidade de se tornar funcionante é baixa. Por isso, a repetição do *screening* para funcionalidade só é indicada durante os primeiros 5 anos de seguimento.

Nódulos muito pequenos (com menos de 1 cm) e com aspecto benigno (< 10 UH) não precisam ser seguidos com imagem, uma vez que a chance de benignidade é alta e o risco de crescimento é baixo.

A Figura 5.2 resume o seguimento do incidentaloma adrenal.

Possíveis diagnósticos para incidentaloma adrenal

A Tabela 5.2 traz as principais etiologias de incidentalomas adrenais.

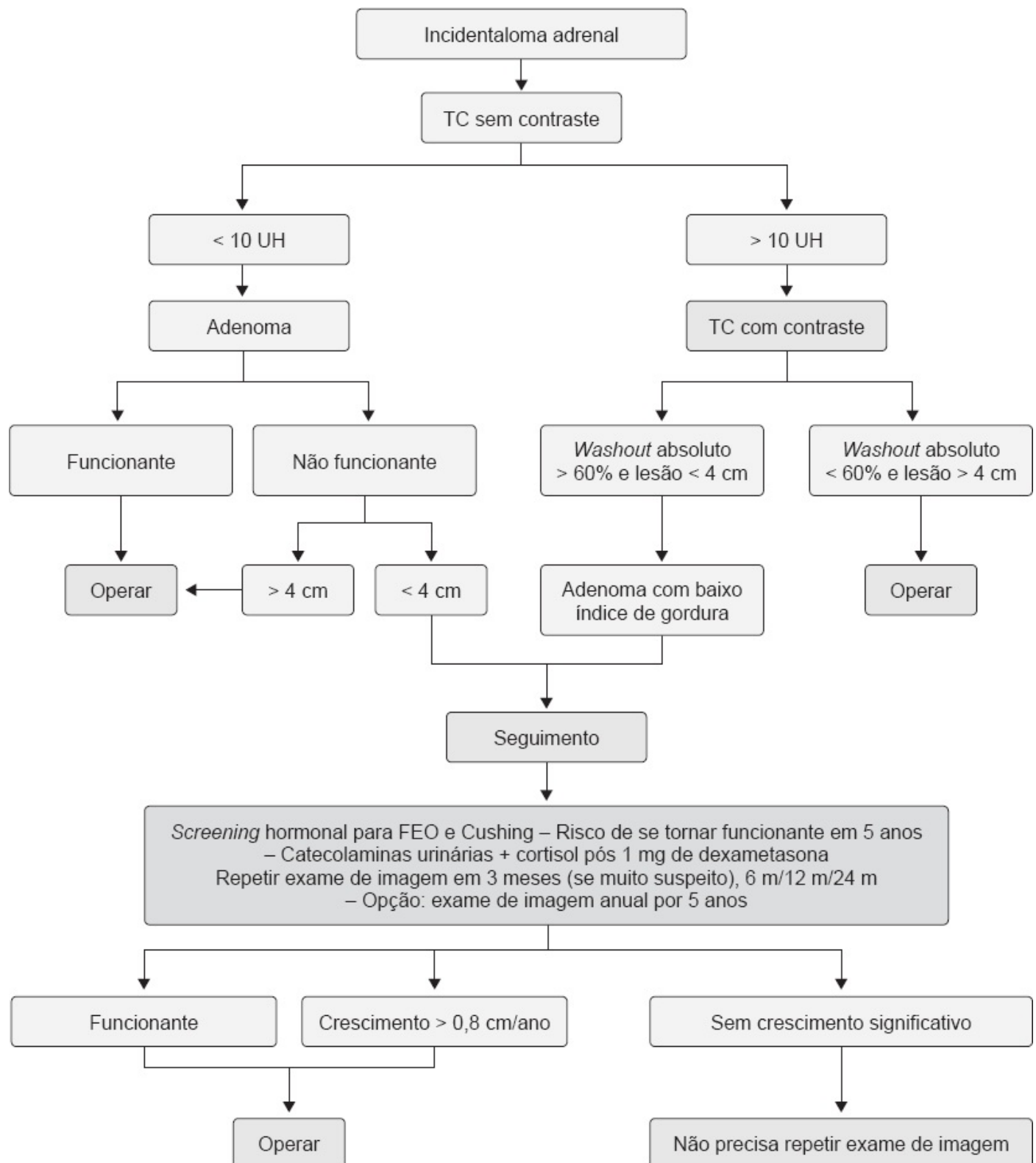



Figura 5.2 Seguimento do incidentaloma adrenal.

Tabela 5.2 Principais etiologias de incidentalomas adrenais.

Incidentalomas	Etiologias
Mais comuns	Adenomas (não funcionantes, síndrome de Cushing, hiperaldosteronismo): 80% Feocromocitoma: 7% Carcinoma do córtex adrenal (principalmente em crianças): 8% Metástases (pulmões, mamas, rins, melanoma, linfoma): 5%
Bilaterais (15%)	Metástases, doenças infiltrativas, hiperplasia adrenal congênita (HAC), hiperplasia adrenal macronodular, adenomas bilaterais
Menos comuns	Cistos (benignos, não precisam de avaliação adicional), ganglioneuromas, mielolipomas (tecido gorduroso e mieloide, com densidade menor do que –30 UH, quase sempre não funcionantes, têm risco de ruptura e indicação cirúrgica se acima de 4 cm), hematomas, linfomas, granulomas, infecções, hamartomas

Diante de paciente portador de neoplasia (principalmente pulmão, mama, rins ou melanoma), o achado de um nódulo adrenal corresponde a metástase em 75% das vezes. Já em paciente sem neoplasia primária conhecida, o achado de nódulo adrenal será metástase muito raramente. Nesse caso, o carcinoma de córtex adrenal é a etiologia maligna mais comum.

Sugestões de leitura

Barzon L, Sonino N, Fallo F et al. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas*Eur J Endocrinol.* 2003;149:273-85.

Funder JW, Carey RM, Fardella C et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primar aldosteronism: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3266-81.

Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD et al. Management of the clinically inapparent adrenal mas ("incidentaloma"). *Ann Inter Med.* 2003;138:424-9.

Hamrahian AH, Ioachimescu AG, Remer EM et al. Clinical utility of noncontrast computed tomography attenuatio value (Hounsfield units) to differentiate adrenal adenomas/hyperplasias from nonadenomas: Cleveland Clinic experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:871-7.

Nieman LK. Approach to the patient with an adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):4106-13.

Pereira MAA, Freire D, Lucon AM. Incidentaloma adrenal. In: MARTINS MA, Carrilho FJ, Alves VAF. (e
Clínica médica. Seção XIII – Doenças endócrinas e metabólicas. São Paulo: Manole, 2007.

Reincke M. Subclinical Cushing's syndrome. *Endocrinol Met Clin North Am*. 2000;29:43-56.

Terzolo M, Bovio S, Reimondo G et al. Management of adrenal incidentaloma.*Best Pract Res Clin Endocrino Metab*. 2009;23:233-43.

Terzolo M, Pia A, Reimondo G. Subclinical Cushing's syndrome: definition and management.*Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(1):12-8.

Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I et al. AME position statement on adrenal incidentaloma.*Eur J Endocrinol*. 2011;164:851-70.

Tessonnier L, Sebag F, Palazzo FF et al. Does 18F-FDG PET/CT add diagnostic accuracy in incidentally identifi nonsecreting adrenal tumours? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35:2018-25.

6

Carcinomas Adrenais

Introdução e epidemiologia

A incidência dos carcinomas adrenais é baixa (0,7 a 2 casos por 1 milhão de pessoas ao ano), quando comparada à dos tumores adrenais benignos (adenomas), cuja prevalência é de 1 a 2% da população. Acometem principalmente indivíduos com mais de 50 anos, havendo também um pico de incidência em crianças com menos de 5 anos, e têm uma evolução clínica geralmente agressiva e desfavorável.

No Brasil, a incidência do carcinoma adrenal é 10 a 15 vezes maior do que no resto do mundo, sendo especialmente alta nas regiões Sul e Sudeste do país. Isso ocorre devido a algumas mutações germinativas herdadas dos nossos antepassados que imigraram da Europa (fenômeno conhecido como efeito fundador), como a mutação do gene *TP53* (p.R337H), a qual aumenta muito o risco de desenvolvimento de câncer adrenocortical, ocorre em uma região não *hot spot* e foi encontrada em 80 a 90% dos pacientes com carcinoma adrenocortical no Brasil, sendo identificada também em uma família de Portugal. Outras mutações também estão associadas ao desenvolvimento desse tipo de câncer (caracterizando uma etiopatogenia multifatorial), como a perda de heterozigose do 11p15 com hiperexpressão do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 2 (IGF-2), a mutação do Ki-67, genes*SF1* e *MC2R*, hiperexpressão do gene *APC* (ativando via WnT e hiperexpressando a betacatenina), entre outras.

O carcinoma adrenal pode ocorrer em qualquer idade, mas há uma distribuição bimodal de incidência, com um pico em indivíduos com menos de 5 anos e outro entre 50 e 60 anos, e com bilateralidade em 2 a 10% das vezes. Há uma discreta predominância da incidência no sexo feminino (quatro mulheres para três homens acometidos).

Na infância, a incidência do carcinoma adrenal é de 0,3 a 0,4 caso por milhão ao ano no mundo (lembrando que no Brasil a incidência é até 15 vezes maior). O

prognóstico do carcinoma adrenal nessa fase é muito melhor do que na vida adulta, mesmo com as características histológicas e de imagem semelhantes às de um adulto, desde que não se apresentem com metástases a distância.

Classificação quanto à funcionalidade

Os carcinomas adrenais podem ser classificados quanto à funcionalidade em:

- Funcionantes (60% dos casos): podem se apresentar com:
  - Secreção de cortisol: síndrome de Cushing (SC)
  - Secreção de andrógenos, como testosterona, androstenediona e sulfato de de-hidroepiandrosterona (s-DHEA): síndrome virilizante
  - Secreção de aldosterona: hiperaldosteronismo
  - Secreção de estrógeno: síndrome feminilizante
  - Secreção mista (dois ou mais hormônios): síndrome mista
- Não funcionantes (40% dos casos): cursam com sintomas inespecíficos, como desconforto abdominal, lombalgia, febre, astenia e emagrecimento.

Quando se avalia adenomas adrenais, verifica-se que a maioria deles é não funcionante e são achados acidentais dos exames de imagem (incidentalomas). Uma minoria pode ser produtora de hormônios, sendo a principal síndrome clínica a SC ACTH-independente.

No entanto, quando são avaliados os tumores malignos de adrenais, a maioria é funcionante e com uma secreção mista em adultos (sendo o tipo mais comum o que secreta cortisol e andrógenos, presente em 10 a 30% dos adultos com carcinoma adrenal) e uma secreção puramente androgênica em crianças (70% com carcinoma adrenal), manifestando-se nestes casos como síndrome virilizante simples. Os tumores virilizantes simples têm prognóstico melhor do que os mistos.

Quadro clínico

Os principais sintomas relatados pelos pacientes com carcinoma adrenocortical relacionam-se com a presença de uma massa na região abdominal, como desconforto abdominal e lombalgia. Sintomas inespecíficos também podem estar presentes, como

febre, astenia e emagrecimento.

Sintomas específicos podem ocorrer de acordo com o hormônio que estiver sendo produzido em excesso nos casos dos tumores funcionantes:

- Síndrome virilizante ou hiperandrogenismo: acne, hirsutismo em ambos os sexos, oligomenorreia, alopecia androgênica e virilização nas mulheres. O aparecimento recente, a progressão rápida dos sinais e os sintomas do hiperandrogenismo devem ser considerados para o diagnóstico diferencial com outras causas de hiperandrogenismo mais comuns, como a síndrome dos ovários policísticos
- SC ou hipercortisolismo: sinais e sintomas característicos, com destaque para a hipertensão à custa de atividade mineralocorticoide e o descontrole glicêmico. O aparecimento de sintomas de SC com rápida progressão em menos de 1 ano deve levantar a suspeita de etiologia maligna para o tumor
- Síndrome feminilizante ou hiperestrogenismo (muito raro, mas muito específico de carcinoma adrenal): ginecomastia, atrofia testicular, perda de libido em homens
- Hiperaldosteronismo (mais raro): hipertensão, hipopotassemia, eventos cardiovasculares
- Síndromes mistas: são muito específicas para o diagnóstico de carcinoma adrenocortical, uma vez que a produção de mais de um tipo de hormônio adrenal é extremamente rara nos casos de tumores benignos.

Em até 15% dos casos, o quadro clínico é assintomático e o tumor é descoberto acidentalmente durante a realização de um exame de imagem (como um incidentaloma).

Investigação laboratorial

Os principais exames laboratoriais para avaliação inicial de uma massa na topografia da glândula adrenal são:

- Avaliação do hipercortisolismo: cortisol urinário em 24 h, cortisol salivar ou sérico meia-noite (para avaliação da perda do ritmo circadiano de secreção do cortisol, que é um achado típico do hipercortisolismo), teste de supressão do cortisol após administração de dexametasona à meia-noite e dosagem sérica de ACTH
- Avaliação de feocromocitoma: catecolaminas e metanefrinas séricas ou urinárias,

ácido vanilmendélico (VMA) urinário e cromogranina sérica. Em todo paciente com tumor adrenal, o diagnóstico de feocromocitoma deve ser excluído antes da programação cirúrgica, uma vez que esse tipo de tumor deve ter um preparo medicamentoso específico no pré-operatório, conforme explicado no Capítulo 4, específico sobre esta doença
- Avaliação de hiperaldosteronismo: relação entre aldosterona e a atividade plasmátic de renina. Deve ser realizada nos pacientes com massa adrenal que sejam hipertensos ou tenham hipopotassemia (espontânea ou induzida por diuréticos)
- Avaliação do hiperandrogenismo e hiperestrogenismo: dosagem sérica de testostero androstenediona, 17-hidroxiprogesterona, de-hidroepiandrosterona (DHEA) e s-DHEA, 17 betaestradiol, hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo estimulante (FSH). Essa avaliação não deve ser feita de rotina para todo incidentaloma adrenal, mas sim para as massas adrenais suspeitas de carcinoma pelo tamanho, características ou quadro clínico suspeito
- Outros exames que podem se mostrar alterados em pacientes com carcinoma adrenal dosagem de 11-desoxicortisol (composto S). Alguns carcinomas adrenais podem evoluir com deficiência parcial de algumas enzimas da esteroidogênese, provocando acúmulo de alguns compostos intermediários, como o composto S. Embora a dosagem do 11-desoxicortisol não seja essencial na avaliação bioquímica dos carcinomas adrenais, quando elevada é um fator de mau prognóstico nesses tumores.

Avaliação por imagem

Os principais métodos de diagnóstico por imagem utilizados tanto no diagnóstico quanto para estadiamento do carcinoma adrenal são:

- Ultrassonografia (USG) de abdome: é útil para crianças e pacientes magros, porém é muito dependente da experiência do operador
- Tomografia computadorizada (TC) de abdome: as principais características avaliada nos tumores adrenais por este método de imagem são a densidade do tumor [inferior a 10 UH (unidades Hounsfield) sugere adenoma], as bordas do tumor, suas dimensões, homogeneidade, invasão de estruturas adjacentes, calcificações,

necrose, entre outras. Quando utilizado contraste, pode-se fazer o cálculo do clareamento do contraste ou *washout* (se menor que 50%, sugere carcinoma). Valores de densidade > 35 UH na fase precoce (2 min) após a injeção do contraste também são mais sugestivos de malignidade. A maioria dos carcinomas adrenais aparece já com imagem > 6 cm na TC

- Ressonância magnética (RM) de abdome: é o melhor exame para avaliar invasão vascular (das veias cava inferior, adrenal e renal) para tumores em adrenal direita especialmente. Também acrescenta a presença ou não de hiperintensidade do tumor na sequência T2 em comparação com o fígado (sugestivo de carcinoma ou feocromocitoma). A queda de sinal em sequência fora de fase é indicativa de alto conteúdo lipídico, o que sugere benignidade. Outra vantagem desse método é o fato de não utilizar irradiação nem contraste iodado
- PET-FDG-18 (tomografia por emissão de pósitrons com 18-fluorodesoxiglicose): a presença de *standardized uptake value* (SUV) elevado (principalmente se SUV adrenal/SUV hepático > 1,6) sugere carcinoma ou feocromocitoma. (ver sobre este exame no Capítulo 5, sobre incidentaloma adrenal).

Patologia

As características macro e microscópicas do tumor ajudam a determinar a maior ou menor chance de malignidade diante do achado de um tumor adrenal. Na verdade, muitas vezes não é possível ter certeza absoluta de que o tumor é realmente maligno na ausência de metástases a distância, e por isso existem escores que ajudam a predizer maior ou menor risco de malignidade do tumor, visando a auxiliar no tipo de seguimento clínico mais agressivo para os casos mais sugestivos de malignidade. No entanto, muitas vezes, o resultado pode falhar, e por isso o seguimento clínico a longo prazo é essencial para avaliar se não haverá recrudescimento da doença. A Tabela 6.1 mostra as principais características do tumor que sugerem malignidade.

Tabela 6.1 Principais características que sugerem malignidade de um tumor adrenal.

Macroscópicas	Microscópicas

Peso do tumor > 500 g	Hemorragias intratumorais
Superfície grosseira e lobulada	Desarranjo de arquitetura
Áreas de necrose	Mitoses frequentes
Calcificações	Pleomorfismo nuclear
Extensão extra-adrenal	Atipia nuclear Hipercromasia Invasão de cápsula

Em tumores pediátricos, as seguintes características costumam ser encontradas em tumores malignos: peso acima de 400 g, tamanho superior a 10 cm, invasão vascular ou de cápsula, extensão para tecidos periadrenais, necrose, mitoses atípicas e atipia nuclear.

Critérios de Weiss

Os critérios de Weiss foram desenvolvidos para tentar predizer se o tumor adrenal terá comportamento clínico maligno ou benigno. Uma pontuação maior ou igual a 3, em adultos, sugere comportamento clínico de malignidade e, portanto, os tumores adrenais com 3 ou mais pontos nesse escore serão considerados malignos. Em crianças, muitos tumores com pontuação acima de 3 evoluem ainda com comportamento clínico benigno e prognóstico bom, portanto ainda se discute qual é o melhor critério para avaliação prognóstica de tumores pediátricos. Cada um dos seguintes itens conta um ponto nos critérios de Weiss:

- Grau nuclear 3/4, como descrito por Furhmann *et al.* para o carcinoma renal
- Índice mitótico elevado (> 5 mitoses em 50 campos de grande aumento)
- Presença de mitoses atípicas
- Células claras compreendendo menos de 25% do tumor (são células ricas em lipídio que compõem normalmente a zona fasciculada normal da adrenal)
- Arquitetura difusa compreendendo mais de 35% do tumor
- Necrose microscópica confluente
- Invasão venosa (invasão de vasos com muscular própria)
- Invasão sinusoidal (invasão de vasos sem muscular própria)

- Invasão capsular.

Além dos itens pontuados nos critérios de Weiss, sabe-se que outros achados clínicos também podem predizer muito bem o risco de malignidade do tumor. O tamanho superior a 10 cm é o principal indicador de malignidade do tumor adrenal. Apresentações com secreção hormonal mista também são muito específicas para malignidade e conferem pior prognóstico.

Genética

Na maioria das vezes, os carcinomas adrenais são esporádicos, mas algumas síndromes hereditárias aumentam muito o risco desses carcinomas. São elas:

- Síndrome de Beckwith-Wiedemann (causada por mutação no gene 11p15 – gene do IGF-2): compreende maior risco para tumor de Wilms, neuroblastoma, hepatoblastoma, carcinoma adrenal, macroglossia, defeito de parede abdominal e onfalocele
- Síndrome de Li-Fraumeni (causada por mutação no gene 17p13 – gene *TP53*): compreende maior risco de sarcomas, carcinoma de mama, tumores do sistema nervoso central, leucemias, carcinoma adrenal, melanoma, carcinoma de cólon e de pâncreas
- Mutação arginina 337 histidina (p.R337H): localizada em uma região não *hot spot* d gene *TP53*, foi identificada em até 97% das crianças brasileiras com tumores adrenais tanto benignos quanto malignos. Essa mutação não tem relação com o prognóstico nem com o risco de malignidade em crianças, mas indica maior risco de malignidade em adultos, nos quais é identificada em porcentagens variadas conforme o estudo. Pode ser utilizada como um marcador molecular de suscetibilidade a diversos tumores
- Neoplasia endócrina múltipla tipo 1 – NEM-1 (mutação no 11q13 – gene *MEN1*): causa aumento de risco para desenvolvimento de tumores de hipófise, paratireoide e tumores duodenopancreáticos, associados ou não a outros tipos de tumores, como os do córtex adrenal, que também têm uma incidência um pouco maior nessa população.

Estadiamento

Diante da suspeita de um carcinoma adrenal, é mandatório solicitar TC do tórax e uma imagem de abdome (TC ou RM) para avaliar a presença de doença em pulmão, fígado e linfonodos retroperitoniais, que são os principais locais de metástase. Pode também haver metástase óssea, mas esta geralmente é mais tardia, sendo mais bem avaliada por cintilografia óssea ou TC. Para tumores localizados na glândula adrenal direita, principalmente os maiores, é essencial a avaliação de invasão da veia cava inferior por meio de RM. Portanto, para fins de estadiamento, considera-se a RM de abdome superior à TC, uma vez que a primeira tem maior resolução para avaliação de invasão vascular e de estruturas locais.

Existem algumas classificações de estadiamento de carcinoma adrenal que levam em conta o tamanho (ou, às vezes, o peso) do tumor, presença de metástases linfonodais ou a distância e extensão extra-adrenal. Os principais estadiamentos estão representados nas Tabelas 6.2 a 6.4.

Os estágios 1 e 2 (para qualquer um dos estadiamentos citados anteriormente) ainda são teoricamente curáveis com a cirurgia. A partir do estágio 3 ocorre praticamente 100% de recorrência do tumor em 5 anos, e a sobrevida dos pacientes em estágio 3 é de aproximadamente 30% em 5 anos.

Tabela 6.2 Estadiamento ENSAT/TNM.

Tamanho	Acometimento linfonodal	Metástases a distância	Estadiamentos
T1: < 5 cm T2: > 5 cm T3: invasão local de tecido adjacente T4: invasão de órgãos adjacentes	N0: sem linfonodo acometido N1: com linfonodo acometido	M0: sem metástases a distância M1: com metástases a distância	EI: T1, N0, M0 EII: T2, N0, M0 EIII: T1-2, N1, M0 ou T3-4, N0-1, M0 EIV: qualquer M1

ENSAT 5 European Network for the Study of Adrenal Tumors; TNM 5 tumor, linfonodo, metástase.
Fonte: Fassnacht *et al.*, 2009.

Tabela 6.3 Estadiamento Macfarlane, revisado por Sullivan.

Estágio	Critério
I	Tumor ≤ 5 cm
II	Tumor > 5 cm
III	Tumor infiltrando tecidos ao redor ou presença de trombo tumoral em veia cava/renal ou linfonodos acometidos
IV	Presença de metástases a distância

Fonte: Libè *et al.*, 2007.

Tabela 6.4 Estadiamento para carcinomas adrenais pediátricos.

Estágio	Critério
I	Exérese total do tumor com margens cirúrgicas livres (R0), peso do tumor ≤ 200 g e ausência de metástases
II	R0 e peso do tumor > 200 g e ausência de metástases
III	Tumor residual definido pela presença de restos microscópicos ou grosseiros após a ressecção cirúrgica (R1) ou tumor inoperável
IV	Presença de metástases

Fonte: Michalkiewicz, 2004.

Tratamento

A cirurgia é o único tratamento potencialmente curativo do carcinoma adrenal. Idealmente deve ser realizada adrenalectomia via aberta, para evitar um maior risco de disseminação peritoneal da doença em uma cirurgia laparoscópica. No entanto, mesmo após uma cirurgia aparentemente curativa, a taxa de recorrência é muito alta, chegando a 85% dos tumores R0 (ou seja, com ressecção aparentemente completa). Por isso, o tratamento adjuvante será quase sempre indicado, com mitotane associado ou não à radioterapia (RT) local.

Os únicos casos que serão apenas operados sem tratamento adjuvante são os

tumores nos estágios 1 ou 2 menores que 8 cm, com ausência de invasão venosa e de cápsula, imuno-histoquímica com Ki-67 < 10% e com ressecção aparentemente completa (R0). Em resumo, a conduta indicada é a seguinte:

- Tumores estágios 1, 2 ou 3: cirurgia + mitotane ± RT
- Tumores estágio 4: mitotane ± quimioterapia sistêmica.

Cada modalidade terapêutica está descrita a seguir:

- Cirurgia: adrenalectomia total via aberta, para os estágios 1, 2 e 3. Em alguns tumor no estágio 4 pode ser feita cirurgia como um *debulking* tumoral, principalmente em casos com muitos sintomas locais pelo efeito de massa ou se o tumor for funcionante com sintomatologia importante pela secreção hormonal. Se houver poucas metástases, que possam ser aparentemente ressecadas por completo (sem deixar doença residual evidente), também se pode optar por cirurgia nos tumores no estágio 4. Parece que, se for possível ressecar toda a doença aparente sem deixar nenhuma doença residual evidente, talvez possa haver uma melhora de sobrevida, mesmo que sejam necessárias várias cirurgias seguidas. Portanto, reoperações devem ser consideradas em caso de recorrência local ou metástases isoladas
- Mitotane (comprimido de 500 mg): é um derivado do diclorodifeniltricloroetano (DDT) que tem ação adrenolítica direta dose-dependente e também a capacidade de potencializar uma quimioterapia (QT) sistêmica (pois inibe a proteína de membrana PGP, que bombeia as substâncias tóxicas, como quimioterápicos, para fora das células). *In vitro* também potencializa a RT. Há alguns esquemas diferentes propostos para a prescrição do mitotane nos carcinomas adrenocorticais:
  - Esquema tradicional de doses altas, pouco realizado atualmente, pela baixa tolerabilidade e alta taxa de eventos adversos (opção para iniciar tratamento em paciente que já tem doença agressiva e disseminada):
    - Inicia-se com 6 a 10 g por dia (divididas em 2 a 3 tomadas)
    - Associa-se a reposição de glicocorticoides em dose alta e também de mineralocorticoide, pois a ação adrenolítica do mitotane causará destruição do tecido adrenal, de modo que o paciente entrará em insuficiência adrenocortical
  - Esquema com dose alta e aumento progressivo de dose (opção para pacientes co

doença metastática):

    - Inicia-se com 1,5 g por dia
    - Aumento diário até atingir 6 g por dia em 4 a 6 dias
    - Após 3 semanas, dosa-se a mitotanemia
        - Se houver mitotanemia < 7 µg/mℓ, associa-se QT sistêmica (pois signific que o mitotane sozinho dificilmente conseguirá atingir um nível sérico terapêutico tão cedo, que é de 14 a 20 µg/mℓ)
        - Se houver mitotanemia > 7 µg/mℓ, continuar mitotane em monoterapia (po neste caso a maioria conseguirá atingir nível terapêutico em 3 meses de tratamento)

- Esquema com dose baixa e avaliação de nível sérico, o mais utilizado atualment pela maior tolerabilidade (melhor opção para iniciar tratamento adjuvante em pacientes em pós-operatório com tumor aparentemente ressecado por completo, sem doença residual):
    - Inicia-se com 1 g por dia
    - Aumenta-se semanalmente até 3 g por dia ou até a maior dose tolerada
    - Quando atingir 300 g de dose acumulada (o que geralmente vai demorar pelo menos 3 meses de tratamento), dosa-se a mitotanemia (faixa terapêutica entre 14 e 20 µg/mℓ). Ajusta-se a dose para manter o nível sérico sempre dentro da faixa terapêutica
    - Repete-se a mitotanemia a cada 2 a 3 meses.

Sempre que for feita prescrição de doses maiores que 2 g por dia de mitotane, será preciso associar reposição de glicocorticoide, pelo risco de insuficiência adrenal com o uso dessas doses, consideradas altas o suficiente para impedir a síntese de glicocorticoides pelas adrenais. Se a dose prescrita diária for superior a 3 g, deve-se associar também a prescrição de mineralocorticoides, como a fludrocortisona. Em doses muito altas de mitotane (maiores que de 6 g por dia), as doses de reposição de glicocorticoides devem ser ainda maiores, pelo menos o dobro do valor habitual de reposição (15 mg/dia de prednisona ou 50 mg/dia de hidrocortisona), pois o mitotane nessas doses também acelera a metabolização dos glicocorticoides. Os principais eventos adversos deste medicamento são:

- Gastrintestinais: anorexia, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal e principalmente hepatotoxicidade
- Sistema nervoso central: fraqueza, sonolência, confusão mental, letargia, cefaleia, ataxia e alteração visual
- Insuficiência adrenal: sintomas de deficiência de glicocorticoides e mineralocorticoides, como hipotensão postural, fadiga, síncopes, avidez por sal
- Hipogonadismo (pela inibição da esteroidogênese)
- Hipotireoidismo [mitotane pode reduzir secreção hipofisária de hormônio tireoestimulante (TSH)]
- Dislipidemia
- Hematológico: citopenias.

O seguimento dos usuários de mitotane é feito da seguinte maneira: todo paciente em uso de mitotane deve ter retornos mensais nos primeiros 6 meses e bimensais após 6 meses de tratamento, com dosagem de mitotanemia a cada 2 meses. Em cada retorno, deve-se avaliar eventos adversos da droga e pedir exames laboratoriais para avaliar as possíveis toxicidades desse medicamento: hormônio adrenocorticotrófico ou corticotrofina (ACTH), renina, bilirrubinas, gamaglutamil transferase (GGT), aspartato aminotrasnferase (AST) ou transaminase glutâmico-oxalacética (TGO), alanina aminotransferase (ALT) ou transaminase glutâmico-pirúvica (TGP) (suspende-se o uso da droga se houver transaminases > 3 vezes o limite superior da normalidade), TSH, tiroxina (T4) livre, testosterona, LH, FSH, lipidograma e hemograma.

RT do leito cirúrgico

Deve ser indicada em associação com o mitotane em alguns casos, para reduzir recorrência de doença local ou de disseminação linfática do tumor, ou por falha cirúrgica (p. ex., ruptura da cápsula tumoral no intraoperatório). Sempre deve ser feita o mais rápido possível após a cirurgia (nunca depois de 3 meses de operado). Manter < 3 g por dia de mitotane em caso de realização de RT, pois esta aumenta o risco de toxicidade hepática do mitotane, principalmente se for irradiada a adrenal direita. A RT está indicada nos seguintes casos:

- R1 (margem cirúrgica microscopicamente comprometida)

- R2 (margem cirúrgica macroscopicamente comprometida), se não for candidato a nova ressecção cirúrgica (que é a abordagem de escolha nesta situação)
- RX (dúvida se foi ressecada completamente)
- Ruptura de cápsula na cirurgia
- Estágio 3 (invasão locorregional ou linfonodos comprometidos)
- Tumor > 8 cm com invasão vascular microscópica e Ki-67 > 10%
- Paliativa (para metástases ósseas dolorosas ou metástases de sistema nervoso centra sintomáticas).

Os principais eventos adversos da RT são:

- Náuseas, vômito e anorexia
- Proteinúria e HAS por lesão renal
- Neoplasias secundárias (sarcomas de partes moles e osteossarcomas).

QT citotóxica

Pode ser indicada para os casos metastáticos, mas a resposta é baixa e traz muitos efeitos colaterais. Nestes casos, o tratamento será feito pela equipe da oncologia.

Seguimento a longo prazo

Os pacientes em tratamento de carcinoma adrenocortical devem ser seguidos com exames laboratoriais (para avaliar casos de funcionalidade do tumor e efeitos colaterais dos medicamentos), TC de tórax e imagem de abdome a cada 3 meses nos primeiros 2 anos de tratamento, e depois a cada 6 meses, até pelo menos 10 anos de seguimento, que é o mínimo de tempo de seguimento para se poder dizer que o paciente está curado.

Fatores prognósticos

O estadiamento, critérios de Weiss, Ki-67, funcionalidade (sabe-se que tumores com produção hormonal mista costumam ser mais agressivos), idade (melhor prognóstico nos casos de crianças < 5 anos), R0, presença de mutação no gene *TP53* (confere mau prognóstico em adultos, mas não indica prognóstico em crianças), algumas mutações

genéticas e violação da cápsula no intraoperatório são alguns dos fatores que podem indicar pior prognóstico nos casos de pacientes com carcinoma adrenal.

Sugestões de leitura

Fassnacht M et al. Adrenocortical carcinoma: a clinician's update. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2011;7:323-35.

Fassnacht M et al. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification fo adrenocortical carcinoma: proposal for a revised TNM classification. *Cancer.* 2009;115, 243-50.

Fassnacht M, Hahner S, Polat B et al. Efficacy of adjuvant radiotherapy of the tumor bed on local recurrence c adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11): 4501-4.

Freire DS, Pereira MAA. Tumores corticais adrenais. In: Martins MA, Carrilho FJ, Alves VAF (eds). *Clínica médica.* Seção XIII – Doenças endócrinas e metabólicas. São Paulo: Manole, 2007.

Libè R, Fratticci A, Bertherat J. Adrenocortical cancer: pathophysiology and clinical management. *Endocrine-Related Cancer.* 2007;14:13-28.

Mendonça BB, Lucon AM, Menezes CA et al. Clinical, hormonal and pathological findings in a comparative study c adrenocortical neoplasms in childhood and adulthood. *J Urol.* 1995;154:2004-9.

Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B et al. Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortica tumors: a report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. *J Clin Oncol.* 2004;22(5):838-45.

Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). *Carcinomas adrenocorticais.* Projeto Diretrizes. 2C de junho de 2006.

Terzolo M, Pia A, Berruti A et al. Low-dose monitored mitotane treatment achieves the therapeutic range with manageable side effects in patients with adrenocortical cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(6):2234-8.

Wajchenberg BL, Pereira MAA et al. Adrenocortical carcinoma: clinical and laboratory observations. *Cancer.* 2000; 88:711-36.

Wieneke JA, Thompson LD, Heffess CS. Adrenal cortical neoplasms in the pediatric population: a clinicopathologi and immunophenotypic analysis of 83 patients. *Am J Surg Pathol.* 2003;27(7):867-81.

Zini L et al. Contemporary management of adrenocortical carcinoma. *European Association of Urology.* 2011;60(5):1055-65.

7

Insuficiência Adrenal

Definição

A insuficiência adrenal é uma síndrome clínica decorrente da perda parcial ou completa da capacidade de secreção dos esteroides adrenocorticais pelas adrenais, seja por doença da própria glândula adrenal, seja por doença hipotálamo-hipofisária, causando diminuição do estímulo do hormônio adrenocorticotrófico ou corticotrofina (ACTH) sobre as adrenais, ou mais frequentemente pelo uso crônico de glicocorticoides, levando à supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA). Afeta principalmente pacientes do sexo feminino entre a quarta e a sexta década de vida.

Classificação

Primária (40% dos casos)

Condição clínica incomum, resultando da produção inadequada de cortisol pelas adrenais em condições basais ou de estresse. Apresenta prevalência de 100 casos a cada 1 milhão de pessoas e incidência de cinco casos a cada 1 milhão de pessoas ao ano. Também conhecida como doença de Addison, é causada por destruição de mais de 90% do córtex adrenal, cursando, portanto, com queda de glicocorticoides, mineralocorticoides e andrógenos adrenais. Pela falta do *feedback* destes hormônios com seus hormônios reguladores, ocorre consequente aumento do ACTH e da renina (na tentativa de estimular a produção adrenal de cortisol e aldosterona, respectivamente).

Etiologias possíveis da insuficiência adrenal primária são: destruição autoimune da adrenal isolada ou associada à síndrome poliglandular autoimune (60% dos casos de doença de Addison); doenças infecciosas [tuberculose, vírus da imunodeficiência humana (HIV), fungos, citomegalovírus] com acometimento adrenal; neoplasias

(linfoma, metástases); doenças infiltrativas (hemocromatose, sarcoidose, amiloidose); hemorragias (síndrome de anticorpo antifosfolipídio, anticoncepcional, trauma, síndrome de Waterhouse-Friderichsen – choque séptico por meningococcemia); fármacos (cetoconazol, mitotane, fluconazol); defeito da esteroidogênese adrenal (como ocorre na hiperplasia adrenal congênita); alterações no desenvolvimento da glândula adrenal; resistência ao ACTH; adrenalectomia bilateral; e adrenoleucodistrofia (ALD).

Secundária (60% dos casos)

Causada por patologias do eixo hipotálamo-hipofisário que levem à redução na produção de ACTH e/ou de hormônio liberador de corticotrofina (CRH) ou, mai frequentemente, pelo uso crônico de glicocorticoides, levando à supressão do eixo HHA. Apresenta prevalência de 150 a 280 casos por 1 milhão pessoas. O défici crônico de ACTH gera atrofia das camadas fasciculada (produtora de cortisol) e reticulada (produtora de andrógenos), mas a camada glomerulosa (produtora de aldosterona), por estar sob o comando principal do sistema renina-angiotensina e não do ACTH, se mantém intacta. A atrofia da adrenal ocorre após 4 semanas da ausência de estímulo trófico pelo ACTH. Observam-se baixos níveis de cortisol, de-hidroepiandrosterona (DHEA) e sulfato de DHEA (s-DHEA), com renina e aldosteron normais nos casos de insuficiência adrenal secundária. As etiologias possíveis da insuficiência adrenal secundária são: interrupção do uso de corticoides exógenos continuados por mais de 3 semanas (principal causa); tumores hipotálamo-hipofisários; radioterapia selar; trauma do sistema nervoso central (SNC); cirurgias do SNC hipofisite; sarcoidose; histiocitose X; tuberculose hipofisária; linfoma hipofisário; metástases hipofisárias; síndrome de Sheehan; apoplexia hipofisária e deficiência isolada de ACTH (rara). A fisiopatologia das insuficiências adrenais primária e secundária é descrita na Figura 7.1.

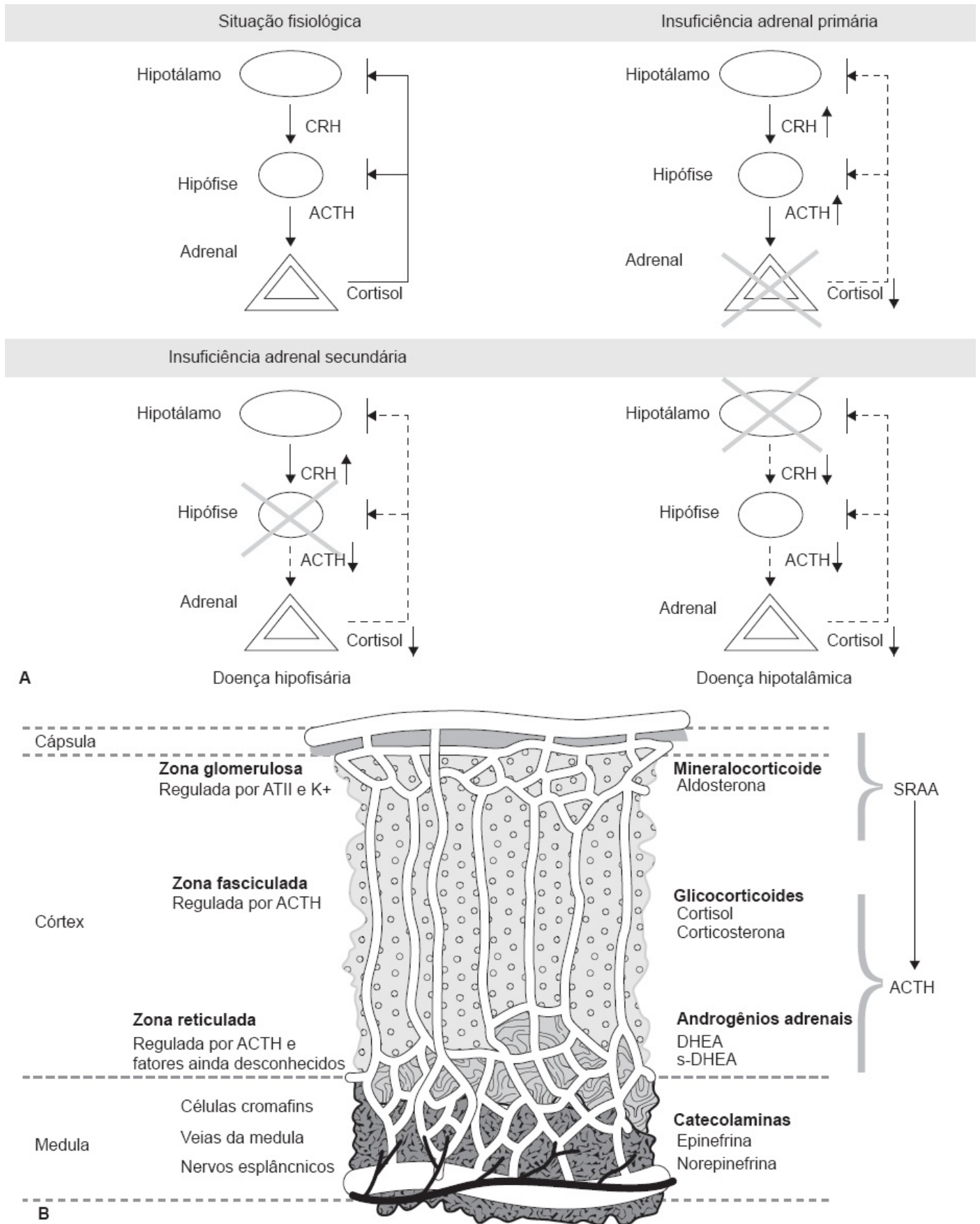



Figura 7.1 **A** e **B.** Fisiopatologia das insuficiências adrenais primária e

secundária. Na insuficiência adrenal primária, como ocorre destruição do córtex adrenal, observa-se deficiência de glicocorticoides, mineralocorticoides e andrógenos adrenais. Na insuficiência adrenal secundária, ocorre apenas déficit de glicocorticoides e andrógenos, uma vez que as zonas fasciculada e reticulada estão sob controle do ACTH, e não se observa déficit de mineralocorticoides, pois a zona glomerulosa está sob comando principal do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), que está preservado nesta situação. **A.** Desenho adaptado de Arlt e Allolio, 2003.

Causas importantes de insuficiência adrenal primária

Doença de Addison autoimune. Atualmente, trata-se da causa mais comum de insuficiência adrenal primária (70 a 90% dos casos), principalmente nos países de primeiro mundo, onde etiologias infecciosas como a tuberculose adrenal são cada vez menos frequentes. Pode ocorrer isoladamente (40 a 50%) ou associada à síndrome poliglandular autoimune (SPA; 50 a 60%). Causa atrofia do córtex adrenal com preservação da medula. Pode ocorrer na presença de autoanticorpos antiadrenal, como anti-21-hidroxilase, anti-17-hidroxilase e anticolesterol desmolase. Esses anticorpos são marcadores da autoimunidade adrenal, apesar de não serem amplamente disponíveis em todos os centros. A sensibilidade do anticorpo anti-21-hidroxilase é de cerca de 80%.

Tuberculose adrenal. É atualmente a segunda causa mais comum de insuficiência adrenal primária (10 a 20% dos casos); porém, em alguns países em desenvolvimento, ainda é a principal causa. O acometimento da adrenal ocorre por disseminação hematogênica da micobactéria. Devido à alta concentração de cortisol intraglandular, que causa um quadro de supressão da imunidade intra-adrenal, existe uma facilidade para a multiplicação da micobactéria da tuberculose no interior da glândula. Na fase inicial, há aumento de tamanho das adrenais pela formação de extensos granulomas e focos caseosos, que destroem todo o córtex. Posteriormente, ocorrem fibrose e calcificação da glândula, cujo tamanho pode então estar reduzido ou normal. Também pode ocorrer destruição da camada medular.

Doenças fúngicas. Paracoccidioidomicose (principalmente nas regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste do Brasil e em trabalhadores rurais), histoplasmose ou criptococose com acometimento adrenal.

HIV. Pode cursar com destruição adrenal por diversos mecanismos: infecções oportunistas (tuberculose, citomegalovírus, micobacterioses atípicas, micoses), fármacos (cetoconazol, rifampicina, fluconazol), metástases (linfoma de Kaposi ou outros linfomas) ou ação citopática direta do próprio vírus. Aproximadamente 10 a 15% dos pacientes com HIV têm insuficiência adrenal no mínimo parcial.

Fármacos. Cetoconazol, fluconazol, mitotane, etomidato, metirapona, aminoglutetimida, rifampicina, fenitoína e fenobarbital (aumenta a depuração dos esteroides) são exemplos de medicamentos que podem cursar com insuficiência adrenal.

Metástases para as adrenais. Presentes em 70% dos pacientes com câncer de pulmão ou de mama disseminado. No entanto, a presença de sintomas de insuficiência adrenal é rara, pois é necessário que a destruição seja superior a 90% do córtex adrenal bilateralmente, para haver quadro clínico de insuficiência adrenal.

ALD. Doença genética recessiva ligada ao X, causada por mutações no gene *ABCD1* (cromossomo Xq28), com incidência de 1:17 a 25.000 habitantes. É a terceira causa mais comum de insuficiência adrenal primária no sexo masculino, decorrente da produção de uma proteína anômala nos peroxissomos que os impedem de oxidar os ácidos graxos de cadeia muito longa, causando seu acúmulo em sangue, SNC, sistema nervoso periférico, adrenais, gônadas e fígado. Ocorre, então, desmielinização do SNC e insuficiência adrenal, cursando com três fenótipos distintos possíveis:

- ALD cerebral: disfunção cognitiva, alteração do comportamento, labilidade emocional, alteração da marcha, distúrbios visuais, cegueira, tetraplegia espástica e insuficiência adrenal, a qual precede os sintomas neurológicos em 30% dos pacientes. O início geralmente ocorre entre 5 e 12 anos
- Adrenomieloneuropatia: início entre a segunda e a quarta década de vida, causando desmielinização do cordão medular e nervos periféricos, com perda da capacidade de deambulação, bexiga neurogênica, disfunção erétil e cognitiva com insuficiência adrenal. É uma forma mais moderada e de prognóstico um pouco melhor
- ALD com insuficiência adrenal isolada (15% dos pacientes).

O diagnóstico é feito pela dosagem de ácidos graxos de cadeia muito longa, que estarão com nível sérico elevado.

Até 60% dos meninos e adultos jovens com ALD têm discreta ou nenhuma manifestação neurológica ao diagnóstico da insuficiência adrenal. Assim, essa doença deve sempre ser pesquisada em homens jovens com diagnóstico de doença de Addison.

Hiperplasia adrenal congênita (HAC). A deficiência de enzimas da síntese do cortisol causa HAC com ou sem insuficiência adrenal, parcial ou total. É aprincipal causa de Addison no período neonatal. Para mais detalhes, ler o Capítulo 10, específico sobre este conjunto de doenças.

Hipoplasia adrenal congênita. Condição rara na qual o córtex adrenal não se desenvolve normalmente. A incidência é de 1:12 a 500 recém-nascidos (1% das causas de insuficiência adrenal na infância). Pode ocorrer de forma esporádica, autossômica recessiva, ligada ao X associada a hipogonadismo hipogonadotrófico (por mutação no *DAX-1*, com insuficiência adrenal nos primeiros anos de vida e hipogonadismo hipogonadotrófico na época da puberdade) ou ligada ao X associada à deficiência de glicerol quinase (causando retardo psicomotor, distrofia muscular de Duchenne, perda auditiva para altas frequências). O gene *DAX-1* (*dosage-sensitive sex reversal adrenal hypoplasia gene on the X chromossome gene 1*) fica no Xp21 e é essencial para o desenvolvimento adrenal, gonadal e da adeno-hipófise.

Pode também estar associada à hipoplasia hipofisária e à síndrome IMAG (*intrauterine growth restriction, metaphyseal dysplasia, adrenal insufficiency, genital abnormalities*).

O quadro clínico dessa doença é semelhante à forma clássica da 21-hidroxilase, com crise adrenal com perda de sal no recém-nascido, mas os exames laboratoriais não mostram acúmulo de precursores e os exames de imagem mostram hipoplasia das adrenais. Também pode se manifestar um pouco mais tarde, na infância ou na fase adulta.

Síndrome de Kearns-Sayre. Doença rara causada por deleções no ácido desoxirribonucleico (DNA) mitocondrial, cursando com miopatia (diagnóstico diferencial com miastenia grave), surdez e disfunções endócrinas, como baixa estatura, hipogonadismo, diabetes melito, hipotireoidismo, hipoparatireoidismo e insuficiência adrenal.

Resistência ao ACTH. Deficiência familiar de glicocorticoide, autossômica recessiva, causada por mutações que afetam a função do receptor de ACTH (45% dos

casos). Em 55% dos casos não há gene definido. Cursam com grande aumento do ACTH; redução de cortisol, DHEA e s-DHEA; aldosterona e renina normais; hipoglicemias recorrentes; hiperpigmentação da pele e ausência de adrenarca.

Síndrome de Allgrove (triplo A). Caracteriza-se pela tríade de resistência ao ACTH, acalasia esofágica e alacrimia. É de herança autossômica recessiva, causada por mutações no gene *AAAS* (cromossomo 12q13), que codifica a proteína ALADIN, a qual tem funções diversas em vários tecidos. Geralmente se manifesta na primeira década de vida. Pode estar associada a outros acometimentos, como disfunção neurológica progressiva, polineuropatia, surdez, retardamento mental, hiperqueratose palmoplantar, disautonomia e manifestações oftalmológicas. Pode haver deficiência de mineralocorticoide em 15% dos casos.

Resistência familiar aos glicocorticoides. Mutações no receptor de cortisol, causando HAC com aumento do ACTH, cortisol e andrógenos. Como consequência tem-se um quadro de hirsutismo, calvície, irregularidade menstrual, infertilidade em homens e mulheres, pseudopuberdade precoce isossexual em meninos (pelo aumento dos andrógenos adrenais), pubarca precoce em meninas, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e alcalose hipopotassêmica pela ação do cortisol em excesso nos receptores dos túbulos renais de mineralocorticoides. Aldosterona e renina tendem a ficar em níveis mais baixos. Geralmente não há sintomas de insuficiência adrenal, pois o excesso de ACTH compensa o déficit de cortisol e a principal manifestação clínica é decorrente do hiperandrogenismo.

Defeitos no metabolismo do colesterol. Pacientes com ausência de lipoproteína de baixa densidade (LDL, abetalipoproteinemia) ou de receptores BE para LDL (hipercolesterolemia familiar) têm prejuízo na captação do LDL colesterol (LDL-c) para síntese dos esteroides hormonais e, por isso, podem ter insuficiência adrenal parcial – a insuficiência não é total, pois as células adrenais são capazes de sintetizar o seu próprio colesterol a partir da enzima beta-hidroximetilglutaril CoA-redutase (HMG-CoA redutase).

Na deficiência da lipase ácida (autossômica recessiva), ocorre prejuízo na hidrólise do éster de colesterol e triglicerídios, impedindo que o colesterol seja aproveitado para a síntese hormonal e cursando com acúmulo de ésteres de colesterol nos lisossomos dos órgãos. Ocorre calcificação adrenal, hepatoesplenomegalia, fibrose

hepática, má absorção intestinal, baixo peso e morte antes de 1 ano de vida. É a denominada doença de Wolman (ou xantomatose familiar), responsável por 3% dos casos de insuficiência adrenal.

Quadro clínico

A insuficiência adrenal se apresenta, na maioria dos casos, com quadro progressivo e insidioso de sinais e sintomas inespecíficos, que podem ser causados pela deficiência de glicocorticoides, mineralocorticoides ou andrógenos adrenais:

- Deficiência de glicocorticoides: causa astenia; mal-estar; anorexia; perda de peso; náuseas; vômitos; alterações do trato gastrintestinal, como diarreia ou constipação intestinal; dor abdominal; hipoglicemias (principalmente em crianças), mialgia; artralgia e sintomas psiquiátricos. Pode ocorrer hipotensão, porque os glicocorticoides têm importante papel na manutenção do tônus adrenérgico dos vasos sanguíneos, além de deslocarem líquidos do espaço extravascular para o intravascular. Se houver deficiência de glicocorticoide, o líquido extravasa para o interstício. A falta de cortisol pode cursar ainda com secreção inapropriada de hormônio antidiurético (ADH), causando hiponatremia dilucional e mascarando quadros de diabetes insípido. Por fim, a falta de glicocorticoides cursa com aumento de hormônio tireoestimulante (TSH), podendo simular um quadro de hipotireoidismo subclínico
- Deficiência de mineralocorticoides (presente apenas na insuficiência adrenal primária): manifesta-se com taquicardia postural (geralmente é o sinal mais precoce), hipotensão postural (segundo sinal mais precoce), hipotensão arterial basal, hipovolemia, avidez por sal. Estes sinais e sintomas não ocorrem na insuficiência adrenal secundária, uma vez que nesse tipo de insuficiência adrenal ocorre com o funcionamento normal do sistema renina-angiotensina-aldosterona, com preservação da camada glomerulosa e da produção de aldosterona pelas adrenais
- Deficiência de andrógenos: manifesta-se com queda de libido e redução da pilificaç axilar e pubiana em mulheres. Não causa sintomas em homens, pois continua ocorrendo produção androgênica testicular, que nos homens exerce papel muito mais importante do que a produção androgênica adrenal.

Na insuficiência adrenal primária, pode haver hiperpigmentação principalmente nas áreas expostas ao sol, dobras e áreas de trauma. Também pode ocorrer em mucosas (língua, gengiva, palato, boca) e genitália. A hiperpigmentação se dá por aumento da pró-opiomelanocortina (POMC), que, por sua vez, será clivada em algumas endorfinas endógenas, no hormônio corticotrófico (ACTH) e no MSH, sendo que este último hormônio atua no receptor MCR-1 da pele, estimulando os melanócitos. Na insuficiência adrenal secundária, como não há aumento da POMC, não há hiperpigmentação.

Na infância, a insuficiência adrenal pode causar hipoglicemias, hipotensão, desidratação, náuseas, vômitos, dor abdominal, dificuldade de mamar, hipotonia muscular, hiperpigmentação, cefaleia, entre todos os sintomas de adulto. Nas meninas com insuficiência adrenal por HAC, pode ocorrer ambiguidade genital.

Pacientes com insuficiência adrenal secundária por tumor ou massa hipofisária podem apresentar sintomas de deficiência de outros hormônios hipofisários, além de sintomas compressivos como cefaleia e déficit visual.

Na adrenalite autoimune, sinais e sintomas de outras doenças autoimunes, como vitiligo, tireoidite de Hashimoto, doença celíaca e ooforite/hipogonadismo hipergonadotrófico, podem ser encontrados em alguns casos.

Em situações de insuficiência adrenal aguda, ocorre hipotensão, choque refratário, desidratação, confusão mental, coma, fraqueza, apatia, náuseas, vômitos, anorexia, dor abdominal, distensão abdominal, hiponatremia, hiperpotassemia, hipoglicemia, uremia, linfocitose, eosinofilia, febre e hipercalcemia. A crise adrenal geralmente surge em pacientes com insuficiência adrenal crônica não diagnosticada que passaram por situações de estresse, como infecções, trauma ou cirurgia, em pacientes que já fazem tratamento para insuficiência adrenal, mas que não ajustaram a dose nessas situações de estresse, ou em casos de destruição abrupta das adrenais, como em hemorragias.

Diagnóstico laboratorial da insuficiência adrenal

Dosagem basal de cortisol às 8 h. Deve ser o primeiro teste a ser solicitado em pacientes com suspeita de insuficiência adrenal. Cortisol $\leq$ 3 µg/dℓ confirma a insuficiência adrenal; cortisol $\geq$ 18 µg/dℓ exclui insuficiência adrenal; e cortisol entre 3

e 18 μg/dℓ é duvidoso, mas valores acima de 13 raramente acontecem em casos de insuficiência adrenal. Na dúvida, seguir para o teste confirmatório [teste da cortrosina ou teste de tolerância à insulina (ITT)].

Em situações de estresse, como doença aguda grave ou sepse, os valores de corte para o cortisol que devem ser utilizados são de 15 e 33 μg/dℓ respectivamente (em vez de 3 e 18 μg/dℓ), já que se espera que o cortisol esteja mais elevado neste tipo de situação.

ITT. É o teste padrão-ouro para o diagnóstico de insuficiência adrenal, mas apresenta os riscos da hipoglicemia grave e suas consequências (isquemia cardíaca, convulsões, coma). Por este motivo, é contraindicado em crianças com menos de 20 kg, em pacientes com mais de 65 anos, em pessoas com história de crises convulsivas ou de doença coronariana ou cerebrovascular. O teste é feito com dosagem de cortisol e glicemia nos tempos 0, 30, 45, 60, 90 e 120 min após a administração de 0,10 a 0,15 UI/kg de insulina regular, via intravenosa (IV), em*bolus*, sob supervisão médica contínua. O objetivo é avaliar o pico de cortisol quando glicemia < 40 mg/dℓ (deve-se acompanhar com medidas seriadas de glicemia capilar na sala de testes a cada 15 min; caso o paciente apresente glicemia < 40 mg/dℓ, deve-se coletar a amostra de sangue para dosagem de cortisol e glicemia e interromper o teste, oferecendo-lhe alimento). Se o cortisol estiver acima de 18 mg/dℓ na vigência de hipoglicemia, exclui a insuficiência adrenal (em pacientes críticos, avaliar se houve um incremento no valor de cortisol ≥ 9 mg/dℓ com relação ao cortisol basal na vigência da hipoglicemia para excluir a insuficiência adrenal). O ITT se altera tanto na insuficiência adrenal primária quanto na secundária, por isso é mais sensível do que o teste da cortrosina, que só se altera depois de pelo menos 4 semanas nos casos de insuficiência adrenal secundária, pois este é o tempo que leva para o córtex adrenal se atrofiar na ausência de estímulo trófico pelo ACTH.

Teste da cortrosina. É feito com coleta de cortisol nos tempos 0, 30 e 60 min após administração IV de cortrosina (ACTH sintético), em doses de 1 ou 250 μg. Não é necessário jejum. O racional para realização do teste da cortrosina no diagnóstico de insuficiência adrenal secundária é que, com a privação crônica de ACTH (de pelo menos 4 semanas), a glândula perde a capacidade de responder ao estímulo agudo com ele. O teste da cortrosina pode ser realizado com a dose de 1 μg de ACTH (dose mais fisiológica) ou com 250 μg (dose suprafisiológica, mas equivalente a 1 ampola da

medicação – mais prático, mais reprodutível e mais realizado na prática clínica). Os resultados possíveis são:

- Pico de cortisol < 18 µg/dℓ confirma insuficiência adrenal, sendo:
    - Cortisol < 10 µg/dℓ: insuficiência adrenal completa
    - Cortisol ≥ 10 µg/dℓ: insuficiência adrenal parcial.

Em pacientes com insuficiência adrenal primária, o teste da cortrosina sempre estará alterado. Já nos pacientes com insuficiência adrenal secundária, o teste só se altera a partir de 4 semanas de doença, que é o tempo necessário para que as adrenais fiquem hipotrofiadas pela falta de estímulo com ACTH. Assim, na insuficiência adrenal secundária aguda (com menos de 4 semanas), o teste da cortrosina pode ser falsamente normal (já que não há defeito na camada fasciculada adrenal e, na presença do estímulo com ACTH, esta camada, ainda trófica, será capaz de funcionar). Além disso, nos casos de pacientes com insuficiência adrenal leve a moderada, pode-se observar um pico de cortisol > 18 µg/dℓ, de forma que para pacientes com grande probabilidade clínica de insuficiência adrenal, um teste da cortrosina normal não afasta o diagnóstico. Nesses casos, o ideal seria fazer o ITT (padrão-ouro) para evitar resultados falsos negativos.

Em pacientes que estão em corticoterapia e serão submetidos ao teste da cortrosina para avaliar se o eixo HHA já está desbloqueado, o glicocorticoide em uso deve ser suspenso por algum tempo antes de realizar o teste, pois caso contrário o próprio medicamento será dosado pelo ensaio, sendo confundido com o cortisol produzido pela adrenal do paciente. A dexametasona e a betametasona são os únicos glicocorticoides que não cruzam no ensaio na dosagem do cortisol e, portanto, não precisam ser suspensos. Todos os demais glicocorticoides podem cruzar o ensaio e devem ser suspensos antes da dosagem do nível sérico de cortisol.

- Caso o paciente esteja usando um corticoide de meia-vida curta, como o acetato de cortisona ou de hidrocortisona, basta que a medicação seja suspensa cerca de 12 a 24 h antes do teste
- Caso esteja usando prednisona ou prednisolona, o ideal é sua suspensão por, pelo menos, 24 a 48 h antes do teste
- Caso esteja usando dexametasona, não é preciso suspendê-la antes, pois essa medicação não cruzará com o ensaio.

ACTH plasmático às 8 a 9 h. Na presença de insuficiência adrenal confirmada, o valor de ACTH > 100 pg/mℓ indica que se trata de etiologia primária, enquanto valores normais ou baixos indicam se tratar de etiologia secundária.

Dosagem de aldosterona e renina. A atividade plasmática de renina (APR) é a primeira alteração encontrada na insuficiência adrenal primária crônica. Níveis elevados de APR auxiliam no diagnóstico de insuficiência adrenal e servem de rastreio para insuficiência adrenal em pacientes com SPA (na destruição progressiva de adrenais, a camada glomerulosa é geralmente a primeira a ser destruída e, por isso, a renina costuma aumentar antes de haver queda do nível sérico de cortisol).

Dosagem de s-DHEA. O s-DHEA está reduzido tanto na insuficiência adrenal primária quanto na secundária e também ajuda no diagnóstico, principalmente em indivíduos abaixo de 45 anos. Isso porque, após essa idade, o s-DHEA cai com frequência, podendo muitas vezes ficar abaixo do valor de referência para a faixa etária, mas sem significar insuficiência adrenal.

Anticorpos antiadrenais. Podem ser dosados e estar presentes em 60 a 80% das adrenalites autoimunes, mas são pouco disponíveis. São exemplos: anticorpo anti-21-hidroxilase (mais específico e sensível para insuficiência adrenal), anti-17-hidroxilase, anti-P450. Esses autoanticorpos são marcadores sorológicos do processo de destruição adrenal, mas não são os responsáveis pela destruição da glândula. Raramente podem estar presentes na população sadia, tendo, portanto, boa especificidade.

Ácidos graxos de cadeia longa. Se elevados, fazem o diagnóstico de ALD, principalmente em homens jovens. Esse teste deve sempre ser solicitado nesse grupo de pacientes, mesmo que não haja alterações neurológicas, por se tratar da terceira causa mais comum de insuficiência adrenal nesse grupo.

Tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) de adrenais. Deve ser solicitada para avaliação dos casos de insuficiência adrenal primária (avaliar se há atrofia, hiperplasia, aumento ou alguma alteração anatômica das glândulas adrenais que ajudem no diagnóstico etiológico da insuficiência adrenal).

RM de hipófise, hormônios hipofisários. Devem ser avaliados nos casos de insuficiência adrenal secundária. O algoritmo para diagnóstico da insuficiência adrenal está descrito na Figura 7.2.

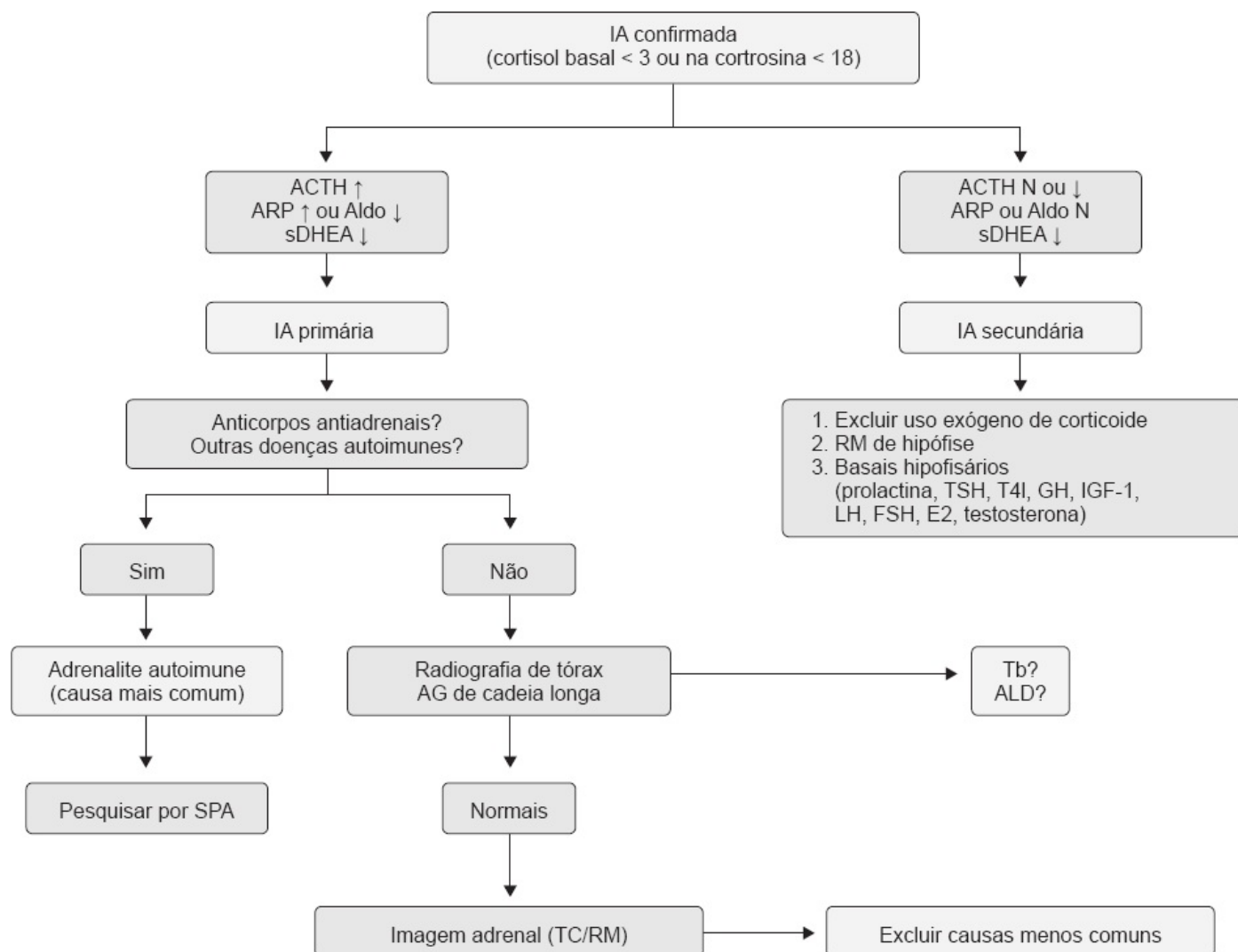



Figura 7.2 Algoritmo para diagnóstico de insuficiência adrenal.

Achados laboratoriais comuns em paciente com insuficiência adrenal

- Anemia normocítica e normocrômica
- Eosinofilia
- Leucopenia com linfocitose
- Hiponatremia (por falta de aldosterona na insuficiência primária e por aumento de ADH na insuficiência adrenal secundária)
- Hiperpotassemia (se houver insuficiência adrenal primária)
- Aumento de TSH (falta do *feedback* negativo do cortisol sobre os tireotrofos)

- Redução da calciúria
- Hipomagnesemia
- Acidose metabólica leve.

Tratamento da insuficiência adrenal crônica

■ Reposição de glicocorticoides

As adrenais produzem cerca de 7 mg/m^2 de cortisol ao dia, sendo o pico da produção entre 4 e 8 h da manhã, e a mínima produção à noite (nadir entre 23 e 2 h). Em situações de estresse, essa produção pode aumentar em 5 a 10 vezes, chegando até a um valor máximo de 100 mg de cortisol por m^2/dia. O ritmo fisiológico do cortisol é o seguinte:

- Início da secreção entre 2 e 4 h da manhã
- Pico sérico entre 5 e 6 h da manhã
- Decréscimo gradativo ao longo da tarde e da noite
- Níveis suprimidos à meia-noite.

O principal objetivo no tratamento da insuficiência adrenal é tentar mimetizar a nossa produção endógena de glicocorticoides, que consiste em cerca de 5 a 10 mg/m^2 de superfície corporal de cortisol ao dia (média de 7 mg/m^2 ao dia, geralmente equivalente a algo entre 10 e 25 mg de hidrocortisona/dia). Quando a reposição é feita por via oral, as doses de reposição muitas vezes precisam ser maiores, uma vez que pode haver degradação gástrica do glicocorticoide. Desse modo, dependendo do tipo de glicocorticoide utilizado, e da forma de administração utilizada, as doses podem ser diferentes, variando conforme a área de superfície corporal do paciente, conforme detalhado mais a frente neste capítulo. A hidrocortisona é um hormônio estruturalmente igual e com a mesma potência do cortisol, que é o hormônio naturalmente produzido pelo nosso organismo. Muitas vezes, no entanto, pode-se fazer essa reposição com outros tipos de glicocorticoides, ajustando a dose conforme sua potência. Para melhor mimetizar a produção fisiológica, deve-se repor a primeira dose de corticoide sempre ao acordar. Os pacientes costumam ter melhora clínica mais significativa quando a dose é mais fracionada. É preciso lembrar que a alimentação retarda a absorção do corticoide, de modo que o ideal é sempre tomá-lo antes das refeições.

Existe uma forte tendência a administrar uma dose maior de glicocorticoide do que aquela que o paciente realmente precisa. Por isso, deve-se idealmente calcular a dose por superfície corporal em vez de dar uma dose fixa, e sempre administrar a menor dose possível com a qual o paciente se sinta bem, para evitar os efeitos deletérios do glicocorticoide em excesso sobre os ossos e sobre o perfil metabólico.

Os pacientes com insuficiência adrenal, mesmo quando adequadamente tratados, têm pior qualidade de vida e maior mortalidade que os indivíduos normais. Isso provavelmente porque o tratamento ainda não é o ideal. As medicações não conseguem mimetizar o ritmo fisiológico do cortisol. O paciente acaba sendo supertratado, se for utilizado corticoide com meia-vida longa (pois acaba ocorrendo hipercortisolismo à noite, e isso aumenta a mortalidade) ou subtratado, se for utilizado corticoide de meia-vida curta (pois acorda com o cortisol baixo, podendo se mostrar muito sintomático pela manhã). O ideal seria desenvolver um glicocorticoide com farmacodinâmica mais fisiológica, como uma hidrocortisona de liberação mais lenta, ainda não disponível até o momento.

Modos de repor o glicocorticoide em paciente com insuficiência adrenal

Para adultos:

- Prednisona 5 mg ao acordar, associada ou não a uma dose de 2,5 mg às 16 h
- Hidrocortisona 15 a 25 mg/dia, em 2 ou 3 vezes (usam-se 20 a 25 mg/dia na insuficiência adrenal primária, e 15 a 20 mg/dia na secundária). Esquemas possíveis: 15/10/5, 15/10/0, 10/10/0, 10/5/5, 10/5/0
- Acetato de cortisona manipulada 25 a 50 mg/dia. Esquemas possíveis: 25/12,5/12,5, 25/12,5/0, 12,5/12,5/0
- Dexametasona 0,5 mg 1 vez/dia.

Para crianças e adolescentes:

- Prednisolona 3 a 5 mg/m^2/dia VO
- Hidrocortisona 7 a 12 mg/m^2/dia IM ou IV ou 10 a 24 mg/m^2/dia VO
- Acetato de cortisona 9 a 16 mg/m^2/dia IM ou IV ou 13,5 a 32 mg/m^2/dia VO
- Dexametasona 0,5 mg/m^2/dia VO.

O fígado tem a enzima 11-beta-hidroxiesteroide desidrogenase (11-beta-HSD) tipo 1, que converte a cortisona (forma inativa) em cortisol (forma ativa). Outros tecidos, como adiposo e gônadas, possuem essa enzima e também fazem essa conversão. Já nos rins, existe a enzima 11-beta-HSD tipo 2, que provoca a reação inversa, inativa o cortisol em cortisona, para que o cortisol não se ligue aos receptores de mineralocorticoides presentes nos néfrons distais e, com isso, não exerça ação mineralocorticoide. Essa enzima também está presente em concentrações menores nos cólons e em glândulas salivares. No entanto, em situações em que a concentração de glicocorticoides é muito alta (> 50 mg de hidrocortisona ao dia), essa enzima renal fica saturada e não consegue inativar todo o cortisol, de modo que doses altas de glicocorticoides passam então a exercer atividade mineralocorticoide. Por este motivo, pacientes com insuficiência adrenal primária em reposição de glicocorticoides em doses altas (equivalentes a > 50 mg/dia de hidrocortisona) não necessitam de reposição associada de mineralocorticoide.

A farmacocinética e a bioequivalência dos glicocorticoides estão descritas na Tabela 7.1.

Monitoramento da reposição de glicocorticoides

- Deve-se atentar para sinais e sintomas de hipercortisolismo (aumento do peso, estria fácies cushingoide, diabetes melito, HAS, equimoses, osteoporose). Pode-se tentar obter medidas de curva de cortisol (p. ex., 8 h, 12 h, 18 h) e cortisol urinário 24 h para verificar se a reposição está sendo excessiva
- Procura-se manter ACTH < 80 mg/dℓ
- Monitora-se densitometria óssea pelo menos a cada 2 anos
- Observa-se se não há sintomas de déficit de hormônio, como todos os sinais e sintomas de insuficiência adrenal já descritos.

É preciso lembrar de orientar o paciente a duplicar ou triplicar a dose do glicocorticoide em situações de estresse (como infecções, trauma, cirurgias) até 1 dia após estabilização do quadro. Entrega-se ao paciente a carta de insuficiência adrenal, com as seguintes orientações:

- Em procedimento cirúrgico de baixo porte, administra-se hidrocortisona 25 mg IV n

indução anestésica

- Em procedimento cirúrgico de médio porte, administra-se hidrocortisona 50 a 75 mg IV, na indução anestésica, e hidrocortisona 25 mg 8/8 h por 24 a 48 h
- Em procedimento cirúrgico de grande porte, administra-se hidrocortisona 100 a 150 mg IV na indução anestésica e hidrocortisona 50 mg 8/8 h por 72 h

Tabela 7.1 Farmacocinética e bioequivalência dos glicocorticoides.

Fármaco	Dose (mg)	Meia-vida (h)	Duração	Atividade glicocorticoide	Atividade mineralocortic
Hidrocortisona	20	8 a 12	Curta	1	1
Cortisona	25	8 a 12	Curta	0,8	0,8
Prednisona	5	12 a 36	Intermediária	4	0,2
Prednisolona	4	12 a 36	Intermediária	5	0,2
Metilprednisolona	4	12 a 36	Intermediária	6,2	0,2 a 0,5
Betametasona	0,6	36 a 72	Prolongada	25 a 30	0
Dexametasona	0,75	36 a 72	Prolongada	25 a 30	0
Fludrocortisona	–	–	–	12	125

- No choque séptico: administra-se hidrocortisona 50 mg 6/6 h por 7 dias.
- Obs.: na gestação de uma pessoa normal sem insuficiência adrenal, ocorre maior síntese de globulina ligadora de cortisol (CBG), de CRH placentário e de cortisol Portanto, na gestação fisiológica o cortisol sérico aumenta, de modo que nas pacientes gestantes com insuficiência adrenal em reposição de glicocorticoides,

deve-se aumentar a dose da medicação para mimetizar a gestação fisiológica, principalmente no terceiro trimestre, quando a reposição deve passar para algo em torno de 50% a mais do que a dose habitual, já que essas pacientes não conseguirão aumentar sua produção própria de cortisol. No trabalho de parto, deve-se administrar dose de estresse de 100 a 200 mg de hidrocortisona IV. Prefere-se a reposição durante a gestação na forma de hidrocortisona ou acetato de cortisona, que são mais fisiológicos e não ultrapassam a barreira placentária.

Reposição de mineralocorticoides

A reposição de mineralocorticoide é bem mais simples, sendo necessária apenas na insuficiência adrenal primária. Pode-se administrar fludrocortisona (Florinef®) 25 a 200 µg/dia, iniciando-se com 50 a 100 µg/dia e ajustando-se a dose de 50/50 µg até encontrar a dose adequada.

Monitoramento da reposição de mineralocorticoides

- Observa-se a pressão arterial (PA; hipertensão sugere dose excessiva, e hipotensão postural, com queda > 20 mmHg na PA sistólica ou > 10 mmHg na PA diastólica, sugere dose insuficiente)
- A avidez por sal sugere necessidade de aumentar a dose
- Sódio e potássio devem se manter normais; na falta de mineralocorticoide ocorre queda do sódio e aumento do potássio
- Edema pode indicar dose excessiva de mineralocorticoide
- O ideal é manter a APR < 5 ng/mℓ/h em pé (valores maiores podem indicar dose insuficiente de mineralocorticoide).

Em situações em que o paciente esteja usando dose equivalente a ≥ 50 mg/dia de hidrocortisona, a reposição de mineralocorticoide torna-se desnecessária, pois o glicocorticoide nessa dose passa a ter efeito no receptor de mineralocorticoide (já que ocorre saturação da enzima 11-beta-HSD tipo 2 renal). Dexametasona e betametasona não têm, entretanto, atividade mineralocorticoide.

Reposição de andrógenos adrenais

A reposição de andrógenos pode ser considerada em pacientes com má qualidade de

vida, humor deprimido, pouca libido e pele seca. Parece ajudar em humor, depressão, hostilidade, bem-estar, cognição, memória, libido, pensamentos, desejos e satisfação sexual. Ainda há muita controvérsia se causa mudanças em termo de resistência à insulina, risco cardiovascular e longevidade. Há estudos mostrando os prós e contras desse tipo de reposição. No lipidograma, a reposição androgênica cursa com queda de colesterol total, LDL-c e colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL), HDL-c Na composição corporal, parecem ajudar a reduzir massa gorda e aumentar massa magra, mas os dados são controversos.

- Como repor: DHEA 25 a 100 mg, via oral (VO) 1 vez/dia. Geralmente a dose é de 5 mg/dia. Não está disponível no Brasil, mas pode ser importada dos EUA, onde é vendido em farmácias comuns sem necessidade de prescrição médica
- Efeitos colaterais da reposição de DHEA: acne, oleosidade, sudorese, aumento de transaminases, pilificação facial, axilar e pubiana, calvície, ganho de peso, *rash*, aumento de hematócrito, insônia e mastalgia
- Monitoramento: manter DHEA, s-DHEA 24 h após a última dose, testosterona (não medir em homens), androstenediona e globulina ligadora do hormônio sexual (SHBG) dentro do limite da normalidade.

Tratamento da crise adrenal aguda

A crise adrenal é uma condição grave e potencialmente fatal. O quadro clínico é extremamente variado, incluindo as manifestações de insuficiência adrenal já citadas. O início do tratamento não deve ser adiado para realização de testes diagnósticos, os quais poderão ser feitos após a estabilização do quadro. Os princípios do tratamento incluem:

- Hidratação com solução salina
- Hidrocortisona 100 mg IV, seguida de 25 a 50 mg IV 6/6 h (150 mg/dia)
- Correção de distúrbios hidroeletrolíticos e hipoglicemia
- Tratamento da causa precipitante (usar antibióticos, se necessário)
- Redução da dose da hidrocortisona progressivamente após 2 a 3 dias até atingir a do fisiológica de reposição (após reversão do quadro agudo)
- Uso de mineralocorticoides só é necessário na insuficiência adrenal primária e quan

a dose de hidrocortisona for < 50 mg/dia.

Sugestões de leitura

Arlt W et al. Adrenal insufficiency. *Lancet.* 2003;361:1881-93.

Arlt W. The approach to the adult with newly diagnosed adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(4):1059-67.

Blondin MC et al. Iatrogenic Cushing's syndrome in patients receiving inhaled budesonide and itraconazol or ritonavir two cases and literature review running title: iatrogenic Cushing's syndrome. *Endocrine Practice.* 2013.

Denne C, Vogl-Voswinckel AE et al. Adrenal crisis caused by inhaled fluticasone in an adolescent with cystic fibrosis and advanced hepatopathy: a case report. *Case Reports in Pulmonology.* 2012.

Deutschbein T et al. Diagnosis of secondary adrenal insufficiency in patients with hypothalamic-pituitary disease comparison between serum and salivary cortisol during the high-dose short synacthen test. *European Journal of Endocrinology.* 2009;160:9-16.

Donald S et al. Histoplasmosis in Australia Report of 16 cases and literature review. *Medicine.* 2011;90(1).

Kassem LS et al. Measurements of serum DHEA and DHEA sulphate levels improve the accuracy of the low-dos cosyntropin test in the diagnosis of central adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(10):3655-62.

Kmetas HSD et al. A comparison between the 1-mg adrenocorticotropin (ACTH) test, the short ACTH (250 mg) tes and the insulin tolerance test in the assessment of hypothalamo-pituitary-adrenal axis immediately after pituitary surgery. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2000;85:3713-19.

Nakavachara P, Viprakasit V. Adrenal insufficiency is prevalent in HbE/b-thalassaemia paediatric patients irrespective of their clinical severity and transfusion requirement. *Clinical Endocrinology.* 2013;79(6):776-83.

Schmidt IL. et al. Diagnosis of adrenal insufficiency: evaluation of the corticotropin-releasing hormone test and basa serum cortisol in comparison to the insulin tolerance test in patients with hypothalamic-pituitary-adrenal disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2003;88(9):4193-8.

Wallace I et al. The diagnosis and investigation of adrenal insufficiency in adults. *Ann Clin Biochem.* 2009;46:351-67.

8

Síndromes Poliglandulares Autoimunes

Definição

As síndromes poliglandulares autoimunes (SPA) são caracterizadas por duas ou mais doenças autoimunes associadas, podendo ser endocrinopatias ou doenças autoimunes não endocrinológicas, causadas pela perda da tolerância imunológica a um peptídio encontrado em determinado órgão.

Fisiopatologia

Na história natural das doenças autoimunes, ocorre inicialmente maior suscetibilidade genética, seguida de um fator desencadeante da autoimunidade, como um fator ambiental, alimentação, infecção, entre outros que podem ter epítopos em comum com um antígeno de determinado tecido próprio do indivíduo, resultando em reação cruzada entre este tecido e o sistema imunológico, que passa a destruí-lo. Ocorre assim a perda da tolerância imunológica a um peptídio específico encontrado no órgão-alvo, com destruição do tecido acometido, levando às manifestações clínicas decorrentes do mau funcionamento do tecido que foi "imunologicamente atacado".

Muitos genes já foram identificados como de risco ou de proteção para doenças autoimunes. Apesar de haver genótipos capazes de aumentar muito o risco para determinada doença autoimune, o genótipo isolado não é suficiente para desencadear a doença, sendo os fatores ambientais fundamentais na determinação da expressão clínica da doença.

A presença de autoanticorpos órgão-específicos é rara na população geral e identifica uma população de risco para desenvolver uma doença clínica. Esses anticorpos podem estar presentes anos antes de a doença se desenvolver, com o indivíduo evoluindo com um período de doença subclínica até que uma porção

significativa do tecido-alvo seja destruído e as manifestações clínicas da doença comecem a aparecer.

Classificação

■ Síndrome poliglandular autoimune tipo 1

Responsável por 15% dos casos de SPA, é uma doença rara, autossômica recessiva, causada por mutação no gene *AIRE* (cuja principal função é aumentar a expressão de antígenos periféricos no timo, promovendo maior tolerância imunológica no indivíduo), presente no cromossomo 21. Costuma ter início na infância, sendo semelhante o acometimento entre homens e mulheres. Pode haver a forma isolada ou a familiar.

Caracteriza-se geralmente pela presença de dois dos três principais acometimentos, a saber: candidíase mucocutânea, hipoparatireoidismo e doença de Addison, que geralmente costumam aparecer nessa mesma ordem. Metade dos pacientes desenvolvem pelo menos os três principais componentes da síndrome até os 20 anos de idade. No entanto, vários outros acometimentos podem se desenvolver ao longo da vida, conforme descrito a seguir.

Acometimentos principais

- Candidíase mucocutânea (praticamente 100% de prevalência nos indivíduos acometidos pela síndrome): deve ser pesquisada no exame físico. Pode ser crônica ou recorrente e afetar boca, unhas, pele, esôfago, língua e mucosas. Pode deixar áreas de leucoplaquia. Causa aumento no risco de carcinoma epidermoide. Até 50% das crianças acometidas por este quadro cutâneo desenvolvem a SPA tipo 1 ao longo do seu acompanhamento
- Hipoparatireoidismo (86% dos pacientes): caracterizado por hipocalcemia e hiperfosfatemia na vigência de paratormônio (PTH) < 30 pg/mℓ. Por isso, os pacientes suspeitos devem ser avaliados quanto a cálcio, fósforo e PTH. Pode ou não estar associado à presença de autoanticorpos (anticorpo antirreceptor sensor de cálcio ou anticorpo antiparatireoide)
- Doença de Addison (79% dos pacientes): caracterizada pelos sintomas decorrentes da deficiência dos glicocorticoides e mineralocorticoides. Os pacientes devem ser

avaliados quanto a sódio, potássio, cortisol basal, hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), aldosterona e renina para confirmação do diagnóstico de insuficiência adrenal primária. Também pode estar associada a autoanticorpos marcadores da doença, como anti-21-hidroxilase (mais comum), anti-17-hidroxilase, anti-P450-colesterol-desmolase ou anticélulas produtoras de esteroides. Todos esses anticorpos são apenas marcadores de autoimunidade, sendo a destruição da glândula o resultado da invasão por linfócitos citotóxicos, não ocorrendo alterações de precursores ou da esteroidogênese adrenal, como ocorre nas hiperplasias adrenais congênitas por defeitos enzimáticos. Isso porque a adrenal fica inflamada difusamente e é destruída por completo, havendo parada da esteroidogênese em todas as etapas, e não apenas em uma reação enzimática específica, independentemente de qual foi o autoanticorpo encontrado

- Ooforite autoimune (72% dos pacientes): avaliar a clínica de menopausa precoce, co hipoestrogenismo na vigência de elevação do hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH), este último > 40 mUI/mℓ em pelo menos duas dosagens com intervalo superior a 30 dias
- Displasia ectodérmica (50 a 75% dos pacientes): avaliar alterações ungueais, queratopatia e hipoplasia dentária
- Anemia perniciosa (31% dos pacientes): avaliar hemograma, vitamina B_{12} e anticorp anticélulas parietais gástricas
- Hipogonadismo hipergonadotrófico em homens (26% dos pacientes): avaliar LH, FS e testosterona
- Diabetes melito tipo 1 (23% dos pacientes): avaliar glicose, hemoglobina glicada, anticorpo antidescarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD), anticorpo antitirosina fosfatase (anti-IA2) e anticorpo anti-ilhota (anti-ICA)
- Constipação intestinal (21% dos pacientes)
- Diarreia (18% dos pacientes): avaliar doença celíaca, com pesquisa de antiendomís antitransglutaminase (ideal) e antigliadina. Na presença destes autoanticorpos, deve-se realizar endoscopia digestiva alta (EDA) com biopsia duodenal, para confirmação diagnóstica, e iniciar dieta sem glúten em casos confirmados, mesmo nos pacientes assintomáticos, uma vez que a doença celíaca não tratada pode cursar com osteopenia, baixa estatura e linfoma intestinal

- Hipotireoidismo (18% dos pacientes): avaliam-se hormônio tireoestimulante (TSH), tiroxina (T4) livre, anti-TPO e anti-Tg
- Hepatite autoimune (17% dos pacientes): avaliam-se transaminase glutâmico-oxalacética (TGO), transaminase glutâmico-pirúvica (TGP) e antimúsculo liso
- Atrofia esplênica ou até asplenia (15% dos pacientes): avalia-se com ultrassonograf (USG) de abdome, presença de corpúsculos de Howell-Jolly no hemograma e plaquetas
- Outras manifestações clínicas que podem acompanhar a SPA tipo 1: alopecia, vitilig alteração no esmalte dentário, colelitíase, ceratoconjuntivite e anticorpos anti-interferon.

Diagnóstico

Feito pela presença de dois dos três critérios citados ou pela presença de apenas um acometimento em parente de primeiro grau de paciente sabidamente afetado. Pode ser feita pesquisa genética para mutação no gene *AIRE*, mas não é obrigatória para o diagnóstico. A ausência de uma mutação comum não exclui a doença, pois existem várias outras mutações menos comuns descritas para esse gene.

Tratamento

- Fluconazol 200 mg, via oral (VO), 12/12 h, para a candidíase mucocutânea. Evita-se cetoconazol, pois este inibe a esteroidogênese, aumentando o risco de insuficiência adrenal, além de ser mais hepatotóxico
- Reposição hormonal e tratamento específico para os outros acometimentos, da mesm maneira em que são tratados isoladamente (reposição de glicocorticoides e mineralocorticoides para síndrome de Addison, reposição de cálcio para hipoparatireoidismo etc.)
- Vacina antipneumocócica para os casos de asplenia.

Screening para outros acometimentos

- Hemograma completo
- Eletrólitos
- Perfil de cálcio, PTH

- Vitamina B_{12}
- Perfil hormonal (testosterona, estrógeno, LH, FSH)
- TSH, T4 livre, autoanticorpos tireoidianos
- Glicemia, HbA1C (hemoglobina glicada)
- TGO, TGP
- Atividade plasmática de renina (APR), aldosterona, ACTH, cortisol basal
- Autoanticorpos: anti-21-hidroxilase (se houver candidíase associada a hipoparatireoidismo, visando avaliar o risco de insuficiência adrenal).

Síndrome poliglandular autoimune tipo 2

Também conhecida como síndrome de Schmidt, é a síndrome poliglandular autoimune mais comum e inclui quaisquer dois acometimentos que não se encaixem na SPA tipo 1. É mais frequente em mulheres. A causa genética e a herança ainda não estão bem definidas (provavelmente herança poligênica), parecendo haver forte associação com genes polimórficos do HLA (associação com HLA-DR3 e HLA-DR4), localizado n cromossomo 6, além de vários outros genes em estudo. Geralmente as manifestações clínicas começam na vida adulta.

Antigamente, esse tipo era subdividido em:

- Tipo 2: insuficiência adrenal e diabetes melito tipo 1 ou insuficiência adrenal e tireoidopatia
- Tipo 3: tireoidopatia com outro acometimento, desde que não se enquadre nos tipos e 2
- Tipo 4: dois ou mais acometimentos que não se enquadram nos outros subtipos.

Atualmente, todos são considerados conjuntamente como tipo 2.

Acometimentos principais

- Tireoidopatia autoimune (69% dos pacientes): doença de Graves ou tireoidite crôni de Hashimoto. Pesquisar com TSH, T4 livre, anticorpo antitireoperoxidase (TPO) antitireoglobulina (Tg)
- Diabetes melito 1 (52% dos pacientes): alta frequência de autoanticorpos positivos,

como anti-ilhota, anti-GAD, anti-IA2 e anti-insulina

- Doença celíaca (5 a 10% dos pacientes): pesquisam-se antiendomísio, antitransglutaminase (ideal) e antigliadina
- Vitiligo (1 a 9% dos pacientes)
- Doença de Addison (0,5% dos pacientes): pesquisam-se anticorpos (anti-21-hidroxilase é o mais comum) e se faz o teste da cortrosina, se necessário
- Anemia perniciosa (0,5 a 5% dos pacientes): pesquisam-se anticorpos anticélulas parietais gástricas, hemograma e vitamina B_{12}
- Deficiência de imunoglobulina A (IgA; 0,5% dos pacientes)
- Hipogonadismo hipergonadotrófico (4% dos pacientes)
- Alopecia
- Ataxia cerebelar
- Polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica
- Hipofisite
- Bloqueio cardíaco
- Miastenia grave
- Miocardite
- Serosites.

Quando um dos componentes da síndrome está presente, é maior o risco de aparecer outras manifestações. O risco de uma segunda endocrinopatia é 30 a 50 vezes maior do que na população geral e depende da natureza e prevalência da primeira doença. Na vigência de doença autoimune da tireoide (doença endócrina mais comum), ocorre risco de 5% de outras endocrinopatias. Na vigência de diabetes melito tipo 1 ou doença celíaca (prevalência intermediária), ocorre risco de 15 a 20% de outras endocrinopatias. Na vigência de doença de Addison (rara), ocorre risco de 30% de aparecer uma doença autoimune da tireoide. Também podem surgir anticorpos sem as manifestações clínicas da doença.

Diagnóstico

Confirmação de pelo menos dois acometimentos autoimunes, de preferência com seus autoanticorpos. Parentes de pacientes com SPA tipo 2 devem ser avaliados a cada 3 a 5

anos com dosagem de anti-ICA/GAD/IA2, TSH, vitamina B_{12}, cortisol, ACTH e teste da cortrosina, se houver alta suspeita de insuficiência adrenal.

Tratamento

Deve-se orientar manifestações clínicas de risco para todos os pacientes com suspeita de SPA:

- Fadiga, hiperpigmentação: risco de doença de Addison
- Diabetes melito tipo 1 com aparecimento de hipoglicemias ou necessidade de diminuição progressiva das doses de insulina: risco de doença de Addison
- Dor abdominal, diarreia: risco de doença celíaca
- Paciente com SPA-2 com hipocalcemia: risco de doença celíaca (mais comum que o risco de hipoparatireoidismo nestes casos).

Reposição hormonal é o tratamento específico para os outros acometimentos, da mesma maneira em que são tratados quando aparecem isoladamente. Rastreio para outros acometimentos (assim como no caso da SPA tipo 1) deve ser sempre feito.

Outra síndrome poliglandular autoimune relacionada com a endocrinologia chama-se síndrome IPEX/XPID. Trata-se de uma doença extremamente rara, de herança ligada ao X, resultante da mutação no gene *FOXP3*. Ocorre perda de células T reguladoras (CD24+, CD25+). Sua principal endocrinopatia é o diabetes neonatal. Este diagnóstico deve ser considerado em casos de:

- Sexo masculino
- Diarreia intratável
- Atrofia vilosa
- Déficit de crescimento
- Dermatite
- Diabetes melito tipo 1 de início precoce, neonatal
- Hipotireoidismo.

É uma doença letal, caso não identificada, e o tratamento é feito com insulina, nutrição parenteral, imunossupressores e transplante de medula óssea.

Sugestões de leitura

Betterle C, Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). Clinical immunology ar allergology. *Acta Bio Medica*. 2003;74:9-33.

Kim SJ, Kim SY, Kim HB, Chang H, Cho HC. Polyglandular autoimmune syndrome type III with prima hypoparathyroidism. *Endocrinol Metabol.* 2013;28(3):236-40.

Majeroni Ba, Patel P. Autoimmune polyglandular syndrome, type II. *Am Fam Physician.* 2007;75(5):667-70.

Proust-Lemoine E, Saugier-Veber P, Wémeau JL. Polyglandular autoimmune syndrome type I *Presse Med.* 2012;41:651-62.

Schatz DA, Winter WE. Autoimmune polyglandular syndrome: clinical syndrome and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002;31(2):339-52.

Schneller C, Finkel L, Wise M, Hageman JR, Littlejohn E. Autoimmune polyendocrine syndrome: a case-based review. *Pediatr Ann.* 2013;42(5):203-8.

9

Desmame de Glicocorticoides

Introdução

Pacientes que estejam em uso de glicocorticoides, seja por qualquer motivo, dependendo da dose utilizada e do tempo que estão em uso, podem evoluir com a supressão de seu eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), de modo que, em caso de suspensão abrupta da medicação, podem não conseguir sintetizar o seu próprio cortisol nas quantidades necessárias para o dia a dia, desenvolvendo um quadro de insuficiência adrenal.

Estudos demonstram que doses moderadas de prednisona, como 20 mg/dia, já são capazes de suprimir o eixo, se usadas por tempo superior a 3 semanas. Dependendo do tempo de uso, o eixo HHA pode permanecer suprimido por cerca de 6 a 9 meses – há, inclusive, descrições de casos que demoraram mais de 1 ano para recuperação completa do funcionamento adequado. Quando o corticoide é tomado à noite, a supressão é ainda maior, pois a dose noturna de cortisol suprime os picos noturnos de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH).

Deve-se fazer o desmame do corticoide de forma lenta e gradual, conforme a dose e o tempo de utilização, para evitar tanto a recorrência da atividade da doença de base para a qual o uso de corticoide foi indicado quanto uma possível deficiência de corticoide resultante da supressão do eixo HHA.

Estimar o grau de supressão do eixo HHA não é simples, e na prática clínica não é indicado nenhum exame laboratorial para verificar o grau dessa supressão. Contudo, em casos de programação de cirurgia eletiva, por exemplo, ou se o desmame de prednisona para doses abaixo de 5 mg/dia estiver limitado, devido à sintomatologia compatível com insuficiência adrenal, pode-se realizar o teste da cortrosina para estimar o grau de deficiência de corticoide endógeno.

Pacientes que fizeram uso de glicocorticoides e têm grande chance de evoluírem com a supressão do eixo HHA:

- Uso de doses acima de 20 mg/dia de prednisona (ou equivalente) por mais de 3 semanas
- Uso de doses acima de 5 mg/dia de prednisona, administradas à noite por mais de 3 semanas
- Qualquer paciente com estigmas de síndrome de Cushing.

Pacientes que fizeram uso de glicocorticoides e têm baixa chance de evoluírem com a supressão do eixo HHA:

- Uso de qualquer dose de glicocorticoide por menos de 3 semanas
- Uso de doses abaixo de 10 mg/dia de prednisona (ou equivalente) em dias alternado

Realização do desmame

A terapia curta (até 3 semanas) com glicocorticoides, mesmo que em doses mais elevadas, pode ser suspensa de uma vez, não havendo necessidade de desmame. Isso porque a supressão do eixo HHA durante esse pequeno tempo de 3 semanas não se torna persistente, sendo bastante improvável que leve a alguma consequência clínica. Uma exceção a essa regra são os pacientes muito idosos ou gravemente enfermos, em que seria mais cauteloso realizar o desmame mesmo que a terapia com glicocorticoides tenha durado menos de 3 semanas. Existem alguns esquemas sugeridos para orientar o desmame de glicocorticoides. A seguir, são sugeridos dois tipos.

Esquema 1 para desmame de glicocorticoides

Pacientes em uso de dose alta

Para pacientes em uso de alta dose (> 40 mg/dia de prednisona ou equivalente):

- Por > 3 meses: a dose é reduzida em 20% a cada 2 semanas. Depois de 2 a 3 meses, começa-se a administrar a dose apenas em dias alternados, até chegar à dose equivalente a 5 mg/dia de prednisona. Nesse momento, suspende-se a prednisona por 24 a 48 h e realiza-se o teste da cortrosina ou teste de tolerância à insulina (ITT) para verificar se o eixo já está desbloqueado. Caso não seja possível a

realização dos testes, muda-se para corticoide de meia-vida mais curta, como hidrocortisona (20 mg/dia) ou acetato de cortisona (25 + 12,5 mg/dia), e faz-se a redução mais lentamente (reduzindo 2,5 mg por semana) até a retirada. Ou se reduz 1 mg de prednisona a cada 2 semanas, até se obter a suspensão completa

- Por 3 semanas a 3 meses: reduz-se a dose em 25% a cada semana. Depois de 1 a 2 meses, muda-se para dias alternados. Quando se chega à dose fisiológica de prednisona de 5 mg/dia, o ideal é fazer o teste da cortrosina ou um ITT, mas, se não estiver disponível, tenta-se a troca para hidrocortisona ou acetato de cortisona (meia-vida mais curta) e se reduz a dose gradualmente até a retirada, conforme explicado no item anterior
- Obs.: é preciso lembrar que não existe formulação oral de hidrocortisona nem de acetato de cortisona disponível comercialmente no Brasil e, caso necessário, essa apresentação deve ser manipulada. O ideal é manipular em cápsulas, já que a distribuição de hidrocortisona e acetato de cortisona em forma líquida é irregular.

Pacientes em uso de dose média

Para pacientes em uso de dose média (15 a 40 mg/dia de prednisona ou equivalente)

- Por > 3 meses: deve-se reduzir a dose em 25% a cada 2 semanas. Depois de 2 a 3 meses, inicia-se a dose apenas em dias alternados, até chegar à dose fisiológica (prednisona 5 mg/dia), e então segue-se o mesmo desmame descrito nos itens anteriores
- Por 3 semanas a 3 meses: deve-se reduzir a dose em 30% a cada semana, e depois d 1 a 2 meses a administração é feita apenas em dias alternados até chegar à dose fisiológica e então é feito o desmame completo, conforme já descrito.

Pacientes em uso de dose baixa

Para pacientes em uso de dose baixa (< 15 mg/dia de prednisona ou equivalente):

- Por > 3 meses: deve-se reduzir a dose em 25% a cada semana e depois de 1 a 2 mes passa-se para dias alternados até chegar à dose fisiológica, depois se prossegue o desmame
- Por 3 semanas a 3 meses: deve-se reduzir a dose em 30%, a cada 3 a 4 dias, até che; à dose fisiológica e então prossegue-se o desmame.

Esquema 2 para desmame de glicocorticoides

- Reduz-se em 10 mg/dia, a cada 1 a 2 semanas, se a dose inicial for acima de 40 mg/ de prednisona (ou equivalente)
- Reduz-se em 5 mg/dia, a cada 1 a 2 semanas, se a dose inicial for entre 20 e 40 mg/ de prednisona (ou equivalente)
- Reduz-se em 2,5 mg/dia a cada 2 a 3 semanas, se a dose inicial for entre 20 e 10 mg/dia de prednisona (ou equivalente)
- Ao atingir a dose fisiológica de 5 mg/dia de prednisona, pode-se reduzir a dose para 2,5 mg/dia durante 1 a 2 semanas, e em seguida, mantêm-se 2,5 mg em dias alternados por mais 1 a 2 semanas, retirando assim o glicocorticoide por completo.

Sugestões de leitura

Hill MR, Szefler SJ, Ball BD et al. Monitoring glucocorticoid therapy: a pharmacokinetic approach. *Clin Pharmacol Ther.* 1990;48:390.

Hings IM, Filipovich AH, Miller WJ et al. Prednisone therapy for acute graft-*versus*-host disease: short-*versus* long-term treatment. A prospective randomized trial. *Transplantation.* 1993;56:577.

Richter B, Neises G, Clar C. Glucocorticoid withdrawal schemes in chronic medical disorders. A systematic review. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002;31:751.

Tornatore KM, Biocevich DM, Reed K et al. Methylprednisolone pharmacokinetics, cortisol response, and advers effects in black and white renal transplant recipients. *Transplantation.* 1995;59:729.

Tornatore KM, Logue G, Venuto RC, Davis PJ. Pharmacokinetics of methylprednisolone in elderly and young health males. *J Am Geriatr Soc.* 1994;42:1118.

10

Hiperplasia Adrenal Congênita

Definição

As hiperplasias adrenais congênitas (HAC) são anomalias geneticamente determinadas (autossômicas recessivas) da síntese adrenocortical, resultantes da deficiência de alguma enzima da esteroidogênese adrenal.

O quadro clínico e laboratorial depende da enzima que está deficiente e da quantidade da deficiência enzimática (cada genótipo determina um fenótipo diferente).

A deficiência de cortisol secundária à deficiência enzimática de algumas formas causa aumento do hormônio adrenocorticotrófico ou corticotrofina (ACTH) com hiperestímulo das adrenais, resultando em hiperplasia adrenal por efeito trófico do ACTH e acúmulo dos precursores da enzima afetada. A Figura 1.1, do Capítulo 1, mostra como ocorre a esteroidogênese adrenal, avaliando onde se dá a importância de cada enzima e de cada precursor esteroide adrenal.

Tipos de hiperplasia adrenal congênita

Deficiência da 21-hidroxilase

A deficiência da 21-hidroxilase é a principal causa etiológica de HAC, correspondendo a 90 a 95% dos casos, com incidência de 1:10.000 (forma clássica). Tem herança autossômica recessiva e, dessa maneira, é necessário que pai e mãe forneçam um gene mutado para que o filho tenha a expressão da doença. A prevalência do gene na população geral, entretanto, não é baixa (1:50), mas um gene apenas não é suficiente para causar a doença.

O quadro clínico depende do genótipo herdado. Sempre vai predominar a ação do gene menos afetado. Por exemplo, se a pessoa tiver dois genes gravemente afetados, ela

terá a forma grave da doença (forma clássica perdedora de sal), com diagnóstico neonatal, resultante de menos de 5% de atividade enzimática da 21-hidroxilase e com déficit grave de cortisol e aldosterona. Se tiver um gene com mutação leve e outro com mutação grave, ela terá uma forma leve da doença (forma não clássica), na qual até 25% da atividade da 21-hidroxilase está preservada (já que predomina a ação do gene menos afetado), não havendo deficiência de aldosterona, ocorrendo um déficit de cortisol apenas parcial e podendo predominar apenas o hiperandrogenismo; ou seja, as manifestações clínicas vão variar conforme o gene menos grave herdado.

Fisiopatologia da hiperplasia adrenal congênita por deficiência da 21-hidroxilase

Todas as consequências clínicas, bioquímicas e hormonais são em decorrência da redução da atividade da 21-hidroxilase:

- Na camada glomerulosa: redução de desoxicorticosterona (DOCA), corticosterona aldosterona → aumento de renina e acúmulo da progesterona
- Na camada fasciculada: redução de composto S (11-desoxicortisol) e cortisol → aumento de ACTH e acúmulo de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP)
- Na camada reticulada: aumento de progesterona, 17-OHP, androstenediona, testosterona, de-hidroepiandrosterona (DHEA), sulfato de DHEA (s-DHEA), todo com efeito androgênico.

O ACTH causa hiperplasia adrenal bilateral (efeito trófico) e acúmulo ainda maior dos precursores, principalmente de 17-OHP, sendo este o principal marcador bioquímico da doença. Esses precursores são desviados para a biossíntese dos andrógenos, acarretando os sinais de virilização característicos da doença.

Quadro clínico da hiperplasia adrenal congênita por deficiência da 21-hidroxilase

Forma clássica perdedora de sal

Ocorre quando a criança herda duas mutações graves. A atividade residual da 21-hidroxilase é extremamente baixa (abaixo de 5%) e praticamente não há produção de cortisol ou aldosterona. Há desidratação grave hiponatrêmica e hiperpotassêmica geralmente na segunda semana de vida, com náuseas, vômitos, hipovolemia, hipotensão,

choque hipovolêmico e até morte, simulando choque séptico caso o quadro não seja reconhecido e tratado adequadamente a tempo. No sexo feminino, o acúmulo de precursores androgênicos causa genitália ambígua, o que aumenta a suspeita diagnóstica. Já no sexo masculino, a genitália externa pode ser normal ou apresentar macrogenitossomia, que muitas vezes não é valorizada. Por esse motivo, pacientes do sexo masculino acabam sendo mais subdiagnosticados e tendo maior mortalidade pela crise de perda de sal.

A forma clássica não tratada ou tratada de maneira inadequada pode mostrar desenvolvimento de tumores adrenais ou de tecido adrenal ectópico (principalmente testicular) pelo hiperestímulo do ACTH ao longo da vida. Por esse motivo, deve-se fazer exame de imagem rotineiramente (ultrassonografia testicular e abdominal) para avaliar proliferação de tecido adrenal nos pacientes que permaneceram muitos anos com mau controle bioquímico da doença. Apesar de os homens comumente evoluírem com restos adrenais nos testículos, as mulheres não costumam evoluir com restos adrenais nos ovários, e não se sabe o motivo para isso. Já nos casos de pacientes que permaneceram a maior parte da vida bem controlados, isso raramente acontece, assim como na forma não clássica, de modo que nesses casos essa avaliação por imagem não se faz necessária.

Na forma clássica perdedora de sal da HAC, os exames laboratoriais são os seguintes:

- 17-OHP muito alta (acima de 50 a 100 ng/mℓ)
- Progesterona, androstenediona, testosterona, DHEA, s-DHEA altos
- Renina alta com aldosterona baixa
- Cortisol baixo com ACTH alto
- Sódio baixo, potássio alto.

Forma clássica não perdedora de sal (virilizante simples)

Nessa forma, a atividade da 21-hidroxilase é um pouco maior e permite a produção de aldosterona, que pode ser normal ou apenas parcialmente deficiente (o paciente ainda pode se desidratar um pouco em situações de estresse, mas não ocorre a desidratação grave espontaneamente). Geralmente não há necessidade de reposição de mineralocorticoide. Já a deficiência de glicocorticoide é grave o suficiente para causar

aumento importante dos andrógenos desde o período pré-natal, durante a formação da genitália externa, entre 6 e 12 semanas de idade gestacional. Por isso, os recém-nascidos 46,XX, com a forma virilizante simples, nascerão todos com genitália ambígua, cuja gravidade pode variar conforme o tipo de mutação, sendo mais ou menos masculina. Já os recém-nascidos 46,XY podem apresentar macrogenitossomia, puberdade precoce e terem diagnóstico um pouco mais tardio (não necessariamente ao nascimento, mas podendo ocorrer entre os 3 e 4 anos de idade, p. ex., uma vez que os pais não costumam procurar atendimento médico antes disso).

A classificação de Prader para ambiguidade genital é como segue:

- Prader 1: clitoromegalia apenas
- Prader 2: clitoromegalia, fusão posterior dos grandes lábios
- Prader 3: clitoromegalia, fusão posterior dos grandes lábios, orifício único perineal (seio urogenital)
- Prader 4: fusão completa dos grandes lábios, orifício perineal
- Prader 5: genitália masculina completa com orifício na ponta do pênis.

Na forma virilizante simples da HAC, os exames laboratoriais são os seguintes:

- 17-OHP muito alta (valores superponíveis à forma perdedora de sal)
- Progesterona, androstenediona, testosterona, DHEA e s-DHEA altos
- ACTH elevado, cortisol baixo
- Sódio, potássio, aldosterona e renina normais (sendo esta a diferença laboratorial entre as formas perdedora de sal e virilizante simples).

Forma não clássica (início tardio)

Trata-se da forma mais comum de HAC, com prevalência de 0,1% na população. Esta forma tem aproximadamente 25% de atividade da 21-hidroxilase e, por isso, as manifestações são brandas e o diagnóstico é tardio (infância, adolescência, ou idade adulta). Geralmente o diagnóstico é feito após os 4 a 5 anos de idade.

Pode se manifestar de várias maneiras, desde um quadro de hiperandrogenismo leve com acne e hirsutismo até um quadro de irregularidade menstrual e infertilidade. O quadro clínico pode ser idêntico ao da síndrome dos ovários policísticos (SOP), sendo que o diagnóstico de HAC deve sempre ser descartado com a dosagem de 17-OHP no

teste da cortrosina nas pacientes com SOP. Também pode se apresentar como um quadro de pubarca precoce ou pseudopuberdade heterossexual em meninas (clitoromegalia, pubarca) e isossexual em meninos (aumento peniano, pubarca), com avanço de velocidade de crescimento e de idade óssea, comprometendo a estatura final.

Na HAC não clássica, os exames laboratoriais se apresentam da seguinte forma:

- 17-OHP pouco elevada (ou até normal na dosagem basal, com aumento para > 10 ng/mℓ no teste da cortrosina)
- Progesterona, androstenediona, testosterona, DHEA e s-DHEA altos
- ACTH normal ou pouco elevado, cortisol baixo ou normal
- Sódio, potássio, aldosterona e renina normais.

O tratamento dessa forma clínica, diferentemente das formas anteriores, pode ser feito apenas com antiandrogênios (anticoncepcionais hormonais, ciproterona, espironolactona), mas o uso de glicocorticoides deve ser implementado, caso se almeje fertilidade. Mineralocorticoides nunca serão necessários nesse espectro da doença.

Diagnóstico de hiperplasia adrenal congênita por deficiência de 21-hidroxilase

Dosagem basal de 17-OHP:

- > 10 ng/mℓ confirma o diagnóstico de deficiência da 21-hidroxilase
- < 10 ng/mℓ: fazer teste da cortrosina
- < 2 ng/mℓ exclui o diagnóstico [no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), diante da suspeita diagnóstica, mesmo os pacientes com 17-OHP < 2 ng/mℓ são encaminhados ao teste da cortrosina, visando a aumentar a sensibilidade diagnóstica].

Os valores de 17-OHP são extremamente elevados nas formas clássicas (geralmente acima de 50 ng/mℓ), mas o valor não consegue diferenciar a forma virilizante simples da forma perdedora de sal. Na forma não clássica, o critério diagnóstico é classicamente dado com o valor da 17-OHP acima de 10 ng/mℓ após estímulo agudo com ACTH sintético (teste da cortrosina). Entretanto, esse valor foi definido antes dos estudos moleculares do gene da 21-hidroxilase. Com o advento dos estudos genéticos, confirma-se o diagnóstico molecular da forma não clássica em todos

os indivíduos com valores da 17-OHP pós-ACTH acima de 17 ng/mℓ, e observa-se que valores pós-estímulo entre 10 e 17 ng/mℓ muitas vezes podem corresponder a indivíduos heterozigotos para a mutação do gene da 21-hidroxilase. Para esses casos, tem sido indicado o estudo molecular para a confirmação do diagnóstico de HAC forma não clássica. Na indisponibilidade do teste genético confirmatório, o ideal seria tratar mesmo os pacientes com valores intermediários:

- Teste da cortrosina: 250 µg de ACTH (cortrosina) IV com dosagem de 17-OHP nos tempos 0, 30 e 60 min
- 17-OHP > 17 ng/mℓ confirma a deficiência da 21-hidroxilase
- 17-OHP < 10 ng/mℓ exclui essa deficiência
- Obs.: atenção para os valores de referência na dosagem de 17-OHP, uma vez que alguns laboratórios produzem o resultado em ng/dℓ, enquanto outros em ng/mℓ.

É importante lembrar que o valor de referência da 17-OHP é mais alto em recém-nascidos prematuros. Nestes casos, o ideal é fazer o teste somente após os primeiros 3 dias de vida (junto com o teste do pezinho) e, caso a 17-OHP esteja elevada, o exame deverá ser repetido. Se o diagnóstico for realmente HAC, a 17-OHP estará cada vez maior nas próximas dosagens, enquanto nos falso-positivos (p.ex., se o nível estiver elevado apenas pela prematuridade), ela cairá nas dosagens posteriores.

Outros achados laboratoriais na deficiência de 21-hidroxilase:

- Progesterona, androstenediona, testosterona, DHEA, s-DHEA elevados
- Aumento de ACTH e redução do cortisol, com insuficiência adrenal completa na forma clássica e parcial na forma não clássica
- Queda de aldosterona e aumento de renina com hiperpotassemia e hiponatremia na forma perdedora de sal. A forma clássica virilizante simples poucas vezes também pode ter achados de forma mais leve e necessitar de doses menores de mineralocorticoide
- Confirmação molecular: idealmente deve-se solicitar a análise genética para mutação dos genes *CYP21A2* e *CYP21A1P* (no cromossomo 6p21.3). Sempre se deve rastrear os parentes de primeiro grau dos pacientes comprovadamente acometidos, principalmente os irmãos.

Tratamento da hiperplasia adrenal congênita por deficiência de 21-hidroxilase

Consiste na administração de doses fisiológicas de glicocorticoides e mineralocorticoides (se necessário) para suprir as necessidades do organismo, reduzir a produção do ACTH, o hiperestímulo da adrenal e o acúmulo de androgênios, evitar a ambiguidade genital, a morte do recém-nascido, a puberdade precoce, a baixa estatura, a virilização e a síndrome androgênica, promover fertilidade e evitar o aparecimento de nódulos adrenais e de tecido adrenal ectópico.

Recém-nascido

O tratamento da crise de perda de sal consiste na hidratação com reposição de sódio e na administração intravenosa de hidrocortisona, na dose inicial de 50 mg/m^2 de superfície corporal no recém-nascido. Compensada a fase aguda, inicia-se de preferência o uso de corticoides de meia-vida curta, como a hidrocortisona em doses menores, de 10 a 15 mg/m^2 de superfície corporal/dia, pois interferem menos na cartilagem de crescimento da criança (hidrocortisona ou acetato de cortisona). Alguns centros, como o HC-FMUSP, preferem administrar a dose de glicocorticoide à noite visando a suprimir o pico noturno de ACTH e, com isso, inibir ainda mais o hiperandrogenismo. Deve-se orientar o paciente a aumentar a dose do glicocorticoide em situações de estresse, como nos casos de insuficiência adrenal. Vale ressaltar que o acetato de cortisona na forma de solução é inadequado para o controle da HAC, pois não há uma distribuição uniforme da medicação na solução. O recomendável é diluir um comprimido macerado em pequena quantidade de líquido imediatamente antes da administração. São opções de reposição de glicocorticoide para o recém-nascido:

- Hidrocortisona: 10 a 15 mg/m^2 de superfície corporal/dia, via intramuscular (IM) ou oral (VO). Deve ser manipulada, dividida em duas ou três doses diárias (1/3 de manhã, tarde e noite ou metade pela manhã e 1/4 a tarde e a noite)
- Acetato de cortisona: 18 a 20 mg/m^2/dia VO (manipular) em duas ou três doses diári
- Prednisona: 2,5 a 4 mg/m^2/dia, em dose única diária
- Prednisolona: 2 a 3 mg/m^2/dia, em dose única diária
- Metilprednisolona: 1,5 a 2 mg/m^2/dia, em dose única diária
- Dexametasona: 0,2 mg/m^2/dia, em dose única diária.

Se houver déficit também de mineralocorticoide (forma clássica perdedora de sal e poucos casos de forma clássica virilizante simples), 9-alfa fludrocortisona (Florinef®) 150 a 250 µg, VO, pela manhã.

- Esta dose é reduzida com o crescimento da criança e ajustada conforme o quadro clínico, pressão arterial, sódio, potássio e renina. Muitas vezes ela pode ser suspensa na vida adulta
- Atenção: nas crianças com a forma perdedora de sal que estiverem em aleitamento materno exclusivo, é fundamental a associação de cloreto de sódio, 1 a 2 g por dia diluídos em água, pois a quantidade de sódio no leite materno é insuficiente para suprir a demanda desses pacientes
- Não há necessidade de ajuste da dose do mineralocorticoide em situações de estress

Se houver genitália ambígua, deve ser realizada genitoplastia antes dos 2 anos de idade, quando a criança adquire consciência de sua genitália. As mulheres que fizerem genitoplastia feminilizante, ao engravidarem na vida adulta, devem ter o parto preferencialmente por cesárea, para evitar traumas no local da genitoplastia e também porque o osso pélvico assume um formato mais androide, podendo causar distocia de parto.

Infância

Manter a preferência por glicocorticoides de meia-vida curta e calcular a dose de acordo com a superfície corporal, fazendo o monitoramento do tratamento de acordo com o quadro clínico e laboratorial. Deve-se evitar o uso de dexametasona e de corticoides de longa ação na criança, para evitar déficit de crescimento. Acima dos 4 anos de idade, a dose de fludrocortisona cai para 50 µg/dia e, em alguns casos, ela deixa de ser necessária.

Há alguns casos clínicos de crianças em que, mesmo com o tratamento adequado com glicocorticoides, ocorre avanço de idade óssea, virilização e sinais de ação androgênica. Nestes casos, pode-se tentar a associação do tratamento glicocorticoide com a ciproterona (Androcur®) 50 a 100 mg/dia (comprimidos de 50 mg), que é uma progesterona de ação antiandrogênica. A ciproterona é uma medicação com ação de inibição competitiva ao receptor androgênico, além de reduzir a síntese de andrógenos gonadais por inibir o eixo gonadotrófico, pois é uma progesterona, e causa supressão

do hormônio luteinizante (LH). Se a criança permanecer muito tempo com elevação dos androgênios séricos, sabe-se que alguns casos podem evoluir para quadro de puberdade precoce central dependente de gonadotrofinas. Nesses casos, deve-se aumentar a dose da ciproterona para 75 a 100 mg/dia ou usar um análogo de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) para bloquear o eixo gonadotrófico. Caso se opte por associar a ciproterona nessas dosagens mais altas, deve-se então reduzir pela metade a dose de glicocorticoide, pois a ciproterona exerce nessas dosagens algum efeito glicocorticoide.

As crianças devem ser acompanhadas a cada 3 meses. Os seguintes fatores são considerados como de bom controle clínico:

- Ausência de sinais de virilização ou de hipercortisolismo
- Pressão arterial (PA) normal
- Velocidade de crescimento entre os percentuais 25 e 90
- Controle do avanço da idade óssea
- Normalização dos valores de androstenediona e testosterona para sexo e idade.

Os valores de 17-OHP e de ACTH devem permanecer elevados nos casos de forma clássica, mesmo entre os pacientes com bom controle hormonal. Caso contrário, indica-se supertratamento com risco de hipercortisolismo.

Adultos

Após o término da fase de crescimento, pode-se optar por glicocorticoides de meia-vida mais longa para o tratamento da HAC:

- Dexametasona, 0,1 a 0,5 mg/dia, em dose única ao deitar (pode-se manipular elixir de dexametasona com 0,1 mg/mℓ)
- Prednisona, 5 a 7,5 mg/dia, dividida em duas doses.

Se necessário, associa-se fludrocortisona 50 μg/dia, mas 27% dos perdedores de sal não precisarão mais de mineralocorticoide na vida adulta. O mecanismo responsável por essa melhora parece ser uma 21-hidroxilação extra-adrenal na vida adulta.

O controle hormonal é avaliado semestralmente por dosagens de androstenediona

no sexo masculino e de androstenediona e testosterona no sexo feminino. Lembrando que, nas mulheres, essas dosagens deverão ser realizadas durante a fase folicular (até o sétimo dia após a menstruação) do ciclo menstrual. Pelo uso crônico de corticoide, os pacientes devem ser orientados a ter uma boa ingesta de cálcio e vitamina D e a praticar atividade física regularmente, para reduzir o risco de osteoporose futuramente.

Sugere-se a pesquisa de massas adrenais com ultrassonografia (USG) abdominal ou ressonância magnética (RM) abdominal naqueles pacientes com controle hormonal ruim e a realização de USG testicular e espermograma (para a pesquisa de restos adrenais testiculares e avaliação de infertilidade) para todos os pacientes do sexo masculino ao atingirem a idade adulta e para aqueles com inadequado controle hormonal, porém ainda não existem protocolos indicando a frequência com que esses exames devem ser repetidos.

Mulheres adultas com a forma não clássica ou quadro clínico apenas de hiperandrogenismo muitas vezes podem ser tratadas apenas com anticoncepcionais orais (ACO) ou drogas antiandrogênicas (sempre associadas à anticoncepção, pelo efeito teratogênico dessas drogas) caso não desejem a fertilidade. No entanto, se desejarem engravidar, o tratamento deve ser feito, sim, com o glicocorticoide, em dose mínima necessária para o controle hormonal.

Gestação

Mulheres com HAC com uma das mutações graves, cujo marido também seja portador de alguma mutação grave da 21-hidroxilase, ou aquelas que já tiveram um filho com HAC, têm chance de gerar um feto com HAC forma clássica, e por isso devem ser tratadas precocemente no pré-natal.

O único benefício do tratamento da HAC durante o pré-natal é prevenir a genitália ambígua nos fetos do sexo feminino. Por esse motivo, o tratamento deve ser iniciado o mais rápido possível, pois a formação da genitália ocorre com 6 a 8 semanas de gestação. As outras manifestações clínicas da HAC, como a perda de sal, só precisam ser tratadas após o nascimento.

- Avisar o médico rapidamente em caso de atraso menstrual, para obter o diagnóstico precoce da gestação com gonadotrofina coriônica humana beta (beta-hCG) sérica
- Com 4 a 5 semanas de idade gestacional, inicia-se dexametasona, 20 µg/kg/dia

(aproximadamente 1 a 1,5 mg/dia), dividida em três doses. Deve-se utilizar a dexametasona porque ela atravessa a placenta e o objetivo principal neste caso é o tratamento do feto, visando a evitar a ambiguidade genital nos fetos femininos

- A partir de 8 semanas de gestação, fazer a sexagem do bebê com a dosagem do SRY em sangue periférico da mãe. Se for positivo (menino), pode-se interromper o tratamento e só investigar o recém-nascido depois do nascimento (pois nestes casos não há risco de ambiguidade genital). Se for negativo (menina), deve-se continuar com a dexametasona até o nascimento ou fazer biopsia de vilo coriônico para verificar a genotipagem do feto e a real necessidade de tratamento (é preciso lembrar que pode haver 5% de chance de erro na biopsia de vilo coriônico)
- Após o nascimento, sempre se repete a análise genética da mutação na primeira semana de vida. Se for positiva, inicia-se o tratamento do recém-nascido, conforme descrito anteriormente.

Quando se quer fazer tratamento pré-natal do feto, usa-se a dexametasona. Caso se deseje tratar a gestante apenas, usa-se prednisona ou hidrocortisona, que não atravessam a barreira placentária.

Monitoramento do tratamento da hiperplasia adrenal congênita por deficiência da 21-hidroxilase

Parâmetros clínicos

- Deve-se observar sinais de virilização e de hiperandrogenismo
- Sinais de insuficiência adrenal (hipotensão postural, fadiga, desidratação)
- Sinais de supertratamento (síndrome de Cushing)
- Velocidade de crescimento
- Sinais puberais (a HAC não controlada pode desencadear puberdade precoce dependente de gonadotrofinas, devido ao estímulo androgênico sobre o eixo hipotálamo-hipofisário).

Parâmetros laboratoriais

- Mantêm-se os valores normais de androstenediona em ambos os sexos (esta é a meta do tratamento)
- Mantém-se a testosterona normal em mulheres

- 17-OHP geralmente está um pouco acima da normalidade nos casos de HAC forma clássica (não chega a se normalizar muitas vezes, e a normalização pode ser sinal de supertratamento)
- ACTH também costuma estar um pouco elevado nas formas clássicas, e seus níveis séricos normais também podem ser um sinal de supertratamento
- Sódio e potássio normais
- A renina pode se manter um pouco elevada ainda. O mais importante é verificar pressão arterial, sódio e potássio.

Exames de imagem

- Radiografia de idade óssea anualmente a partir da puberdade para verificar se está adequada
- USG adrenal e USG testicular: avaliam a presença de focos ectópicos adrenais principalmente em pacientes com mau controle e ACTH muito elevado.

Seguimento dos pacientes com hiperplasia adrenal congênita por deficiência da 21-hidroxilase

O retorno deverá ocorrer a cada 3 meses com as seguintes dosagens:

- Meninas: testosterona, androstenediona, ACTH, 17-OHP, LH, hormônio folículo estimulante (FSH), estradiol, progesterona, sódio, potássio
- Meninos: testosterona somente na fase pré-puberal (após a puberdade, ela vai estar elevada, mas é de origem testicular, portanto deixa de ser um parâmetro para o tratamento), androstenediona, ACTH, 17-OHP, LH, FSH, sódio, potássio espermograma (para avaliar oligospermia), USG testicular.

Deficiência da 11-beta-hidroxilase

A deficiência da 11-beta-hidroxilase é a segunda causa mais comum de HAC. É responsável por aproximadamente 5% dos casos. Causa defeito na síntese de cortisol, com aumento de ACTH e acúmulo de DOCA [que tem certo efeito mineralocorticoide podendo causar hipertensão arterial sistêmica (HAS), hipopotassemia, alcalose metabólica], aumento do composto S (11-desoxicortisol), 17-OHP, androstenediona, s-DHEA, DHEA e testosterona, causando virilização.

Portanto, trata-se de um tipo de HAC que pode cursar com HAS em 50% dos casos e causa também virilização, mas menos intensa do que na deficiência de 21-hidroxilase.

Pode cursar com aumento de 17-OHP, porém mais leve que na HAC por deficiência da 21-hidroxilase. É comum inicialmente haver diagnóstico errôneo de deficiência na 21-hidroxilase nos casos de HAC por deficiência da 11-beta-hidroxilase. O grande diferencial é que na falta de 11-beta-hidroxilase ocorre tendência à hipertensão e a renina é baixa (pela DOCA elevada, que tem ação mineralocorticoide).

O quadro clínico será de virilização da genitália externa intraútero nas meninas e pseudopuberdade precoce em ambos os sexos, podendo haver HAS. Contudo, a HAS geralmente é identificada no final da infância ou adolescência, não existindo uma correlação entre o grau de virilização e os níveis pressóricos. Pacientes 46,XX podem ter genitália ambígua.

O tratamento é com glicocorticoide para normalizar o hiperandrogenismo e, às vezes, fludrocortisona no início da corticoterapia, pois pode haver hipotensão e perda de sal após o início da normalização dos níveis da DOCA (uma vez que as adrenais não recebem estímulo para produzir aldosterona enquanto a renina ainda está bloqueada).

Deficiência da 17-alfa-hidroxilase

A deficiência da 17-alfa-hidroxilase causa deficiência na produção de glicocorticoides e esteroides sexuais tanto adrenais quanto gonadais, com acúmulo de progesterona, DOCA e corticosterona. Como a DOCA tem um forte efeito mineralocorticoide, ela passa a causar reabsorção de sódio (podendo causar hipertensão arterial sistêmica em alguns casos) e espoliação de potássio. Consequentemente, há redução da renina e da atividade da aldosterona sintase, bem como nível sérico de aldosterona normal ou baixo.

Cursa clinicamente com quadro de insuficiência adrenal leve (cortisol baixo com ACTH alto) com HAS, alcalose hipopotassêmica e déficit de virilização, com genitália externa feminina tanto em meninas quanto em meninos. Na puberdade, há déficit no surgimento dos caracteres sexuais secundários, pois o indivíduo não sintetiza esteroides sexuais, causando ausência de adrenarca e de pubarca nas meninas, que geralmente abrem o quadro de amenorreia primária. O fenótipo é sempre feminino.

Laboratorialmente, a HAC por deficiência da 17-hidroxilase cursa com:

- Progesterona, DOCA e corticosterona elevados
- Aldosterona e atividade plasmática de renina (APR) baixas (bloqueadas pelo efeito mineralocorticoide da DOCA)
- Sódio alto, potássio baixo, alcalose metabólica
- Cortisol baixo com ACTH elevado (pode não haver insuficiência adrenal clinicamente, porque a corticosterona em níveis muito elevados pode ter efeito glicocorticoide)
- Esteroides sexuais ausentes (estrógeno, testosterona), com LH e FSH aumentados
- Andrógenos adrenais muito baixos ou ausentes (androstenediona, DHEA e s-DHEA, 17-OHP).

O tratamento da HAC por deficiência da 17-hidroxilase deve ser feito com glicocorticoide, visando a normalizar o ACTH, a DOCA, a corticosterona, a pressão arterial, o potássio, a alcalose metabólica, a APR e a aldosterona. Deve-se fazer tratamento adicional para a HAS, se necessário, e terapia hormonal com estrogênios a partir da puberdade, para induzir o aparecimento dos caracteres sexuais secundários (é preciso lembrar que todos os indivíduos terão fenótipo feminino) e permitir adequada aquisição de massa óssea. Associa-se progesterona posteriormente, se o indivíduo for 46,XX para proteção endometrial. Os casos de indivíduos 46,XY costumam evoluir com sexo social feminino, já que se desenvolvem com fenótipo feminino e, muitas vezes, só será feito o diagnóstico diante de uma investigação de amenorreia primária, de modo que serão tratados também com terapia hormonal estrogênica, mas sem necessidade de complementação com progesterona.

Deficiência da 3-beta-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2

A deficiência da enzima 3-beta-hidroxiesteroide desidrogenase (3-beta-HSD) tipo 2 compromete a formação de esteroides adrenais e gonadais. Ocorre defeito dos três setores (glicocorticoide, mineralocorticoide e androgênios), com acúmulo de pregnenolona, 17-OH-pregnenolona, DHEA e s-DHEA.

O quadro clínico é de insuficiência adrenal, com perda de sal em 70% dos pacientes, hipovirilização nos meninos (pela falta da testosterona) e clitoromegalia/puberdade precoce nas meninas (pelo aumento da DHEA). Ou seja, a deficiência da 3-beta-HSD tipo 2 cursa com ambiguidade genital em ambos os sexos.

O diagnóstico é feito pela dosagem da 17-OH-pregnenolona (que é o melhor marcador deste tipo de HAC), com seu nível basal > 22 ng/mℓ (ou > 69 nmol/ℓ), ou por sua dosagem após cortrosina > 201 nmol/ℓ, ou pela relação 17-OH-pregnenolona/cortisol > 485 nmol/ℓ. A confirmação dessa condição, por ser extremamente rara, deve ser feita por estudo molecular em centros de referência.

Pode haver a presença da enzima 3-beta-HSD tipo 1 nos tecidos periféricos, capaz de converter um pouco de DHEA em androstenediona e testosterona.

O tratamento é feito com reposição de glicocorticoides, mineralocorticoides e terapia hormonal de acordo com a idade e o sexo social do paciente.

Deficiência de StAR

StAR é a enzima limitante para regulação aguda da esteroidogênese (é a enzima que transporta colesterol da membrana mitocondrial externa para a membrana mitocondrial interna, para utilização do colesterol na síntese dos hormônios esteroides). Na sua deficiência, ocorre redução da conversão do colesterol em pregnenolona.

Ocorre acúmulo de colesterol nas adrenais, que ficam ricas em colesterol, amareladas (por esta razão, este tipo de HAC é também chamada de HAC lipoídica) Há déficit nos três setores adrenais, geralmente sendo uma doença de difícil diagnóstico e morte neonatal por insuficiência adrenal com perda de sal. No entanto, se for diagnosticada adequadamente nas primeiras semanas de vida e tratada de maneira adequada, é uma doença compatível com a vida (diferentemente da deficiência de colesterol desmolase, que é incompatível com a vida, já que impede o aproveitamento do colesterol para a esteroidogênese).

O diagnóstico de HAC por deficiência da StAR é feito com base no déficit de todo os esteroides adrenais, com exame de imagem compatível com acúmulo de colesterol nas adrenais. Pode ser feita comprovação genética da mutação.

O tratamento é feito com reposição de glicocorticoides, mineralocorticoides e terapia hormonal a partir da puberdade (a genitália externa geralmente é feminina).

Deficiência de POR

A POR (P450 óxido-redutase) é a proteína doadora de elétrons para 17-alfa-hidroxilase, 17,20-liase e 21-hidroxilase. Portanto, na sua deficiência ocorre redução

da atividade dessas três enzimas, com consequente aumento de progesterona, principalmente.

Há insuficiência glicocorticoide e mineralocorticoide (cortisol baixo, aldosterona baixa, DOCA baixa, ACTH e ARP elevados) com genitália externa ambígua nos doi sexos (hipovirilização nos meninos, em decorrência da baixa produção de testosterona, e hipervirilização nas meninas, pelo efeito androgênico da progesterona). Ocorrem também malformações ósseas de causa desconhecida (craniossinostose, hipertelorismo, sinostose radiofundição, fronte olímpica, nariz em sela, perda da mobilidade das articulações). É a única HAC que cursa com malformações ósseas.

O exame mostra aumento acentuado da progesterona (principal marcador), 17-OHP pouco elevada, cortisol baixo (insuficiência adrenal parcial) e andrógenos não dosáveis. O tratamento é feito com reposição hormonal dos três setores. O diagnóstico diferencial dos principais tipos de hiperplasia adrenal congênita está descrito na Tabela 10.1.

Tabela 10.1 Diagnóstico diferencial entre os principais tipos de hiperplasia adrenal congênita.

Caracteristicas	21-hidroxilase	11-betahidroxilase	17-alfahidroxilase	3-HSD tipo 2
Enzima	CYP21A1	CYP11B1	CYP17	HSD3b2
Cromossomo	6 (6p21.3)	8 (8q21.2)	10 (10q24.5)	1 (1p13.1)
Incidência	1:10.000	1:100.000	Rara	Rara
Genitália externa ao nascimento	♀: ambígua* ♂: normal	♀: ambígua ♂: normal	♀: normal** ♂: ambígua	♀: ambígua****/N ♂: ambígua
Glicocorticoides Mineralocorticoides Androgênios	↓ ↓ ↑	↓ ↑ ↑	↓*** ↑ ↓	↓ ↓ ♂: ↓/♀: ↑

Marcador	17.OHP	DOCA 11-desoxicortisol	DOCA corticosterona progesterona	DHEA 17-OH-pregnenolona
PA	N	↑ (60%)	↑	N
Na	N/↓↓	↑	↑	↓
K	N/↑↑	↓	↓↓	↑
Aldosterona	N/↓	↓	↓	↓
APR	N/↑	↓	↓	↑

* Ambiguidade genital ao nascimento na deficiência de 21-hidroxilase depende da gravidade do quadro. ** Amenorreia primária (hipogonadismo hipergonadotrófico) na puberdade. *** Apesar da deficiência na produção de glicocorticoides, o acúmulo de corticosterona previne uma crise adrenal. **** Ambiguidade genital nas meninas, pelo aumento de DHEA.

Sugestões de leitura

Arlt W, Walker EA, Draper N et al. Congenital adrenal hyperplasia caused by mutant P450 oxidoreductase and human androgen synthesis: analytical study. *Lancet.* 2004;363:2128.

Azziz R, Dewailly D, Owerbach D. Clinical review 56: nonclassic adrenal hyperplasia: current concepts*J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78:810.

Bachega TA, Madureira G, Brenlha EML, Ueti RC, Inácio M, Denis FT et al. Tratamento da hiperplasia supra-rer congênita por deficiência da 21-hidroxilase. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2001;45(1):64-72.

Costa-Barbosa FA et al. Superior discriminating value of ACTH-stimulated serum 21 deoxicortisol in identifyin heterozygote carriers for 21 hydroxylase deficiency. *Clin Endocr Oxf.* 2010;73(6):700-6.

Costa-Barbosa FA, Telles-Silveira M, Kater CE. Hiperplasia adrenal congênita em mulheres adultas: manejo d antigos e novos desafios. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2014;58/2.

Costa-Santos M, Kater CE, Auchus RJ. Brazilian Congenital Adrenal Hyperplasia Multicenter Study Group. Tv prevalent CYP17 mutations and genotype-phenotype correlations in 24 Brazilian patients with 17-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:49.

Flück CE, Tajima T, Pandey AV et al. Mutant P450 oxidoreductase causes disordered steroidogenesis with anc without Antley-Bixler syndrome. *Nat Genet.* 2004;36:228.

Nimkarn S, New MI. Prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Horm Res.* 2007;67(2):153-6.

Sircili MH, De Mendonça BB, Denes FT, Madureira G, Bachega TA, Silva FA. Anatomical and functional outcom of feminizing genitoplasty for ambiguous genitalia in patients with virilizing congenital adrenal hyperplasia. *Clinics (São Paulo).* 2006;61(3):209-14.

Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP et al. Congenital adrenal hyperplasia due steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(9):4133-60.

Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med.* 2003;349(8):776-88.

Therrell BL. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. Endocrinol*Metab Clin North Am.* 2001;30(1):15-30.

White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.*Endocr Rev.* 2000;21(3):245-91.

Zhang L, Sakkal-Alkaddour H, Chang YT et al. A new compound heterozygous frameshift mutation in the type II beta-hydroxysteroid dehydrogenase (3 beta-HSD) gene causes salt-wasting 3 beta-HSD deficiency congenita adrenal hyperplasia. J *Clin Endocrinol Metab.* 1996;1:291.

Seção

2

Crescimento e Desenvolvimento

- Patrícia Sales
- Marina Cunha Silva
- Larissa Pereira Marcon

11

Crescimento Normal e Investigação de Baixa Estatura

Crescimento normal de embrião, feto, criança e adolescente

Desde a vida intrauterina até a fusão das cartilagens de crescimento no fim da puberdade, o crescimento do ser humano ocorre em velocidades e ritmos diferentes durante cada fase da vida do indivíduo.

O hormônio do crescimento (GH) é um dos principais reguladores do crescimento humano. É um hormônio secretado de forma pulsátil pelos somatotrofos da hipófise anterior e, além de diversas ações metabólicas, promove crescimento e diferenciação celular direta e indiretamente. No fígado, o GH é capaz de induzir a produção dos fatores de crescimento semelhantes à insulina tipos 1 e 2 (IGF-1 e IGF-2), que são hormônios que também irão estimular a proliferação celular e o crescimento celular, além de induzir a produção das proteínas de ligação destes hormônios, chamadas *IGF binding proteins* (ou IGFBP). Existem seis tipos de IGFBP descritos atualmente, send a IGFBP-3 a mais importante delas, por ser quem carreia 90 a 95% dos IGF-1 e IGF- circulantes.

Durante a vida intrauterina, a velocidade de crescimento (VC) varia conforme a idade gestacional (IG), mas ocorre em uma média de 1,2 a 1,5 cm/semana. Os elementos endócrinos mais importantes para o crescimento na vida pré-natal são os fatores de crescimento semelhantes à insulina IGF-1 e IGF-2, e não o GH, nem mesmo a insulina. A própria placenta produz GH placentário para estimular a produção de IGF 1 e 2 fetais, de modo que a função hipofisária fetal não é essencial para manter os IGF 1 e 2 fetais dentro da normalidade (mantendo, portanto, o crescimento fetal normal mesmo na ausência de função hipofisária adequada). Os somatotrofos fetais começam a se desenvolver na hipófise fetal somente a partir da 9ª semana de idade gestacional.

Geralmente durante a primeira metade da gestação, a produção de IGF-2 pelo embrião depende muito do seu potencial genético, mais do que de outros fatores, como a própria concentração de GH placentário e de insulina. Já durante a segunda metade da gestação, começa a ocorrer produção de IGF-1 pelo feto muito dependente da função placentária, pois vai havendo passagem de glicose e nutrientes da mãe para o feto, o que estimula secreção de insulina fetal, que por sua vez age no fígado da criança, permitindo sua produção de IGF-1, o qual promove o crescimento adequado.

Por este motivo, causas genéticas de baixa estatura cursam com crescimento intrauterino restrito (CIUR) proporcionado (simétrico) desde a primeira metade da gestação. Já as causas ambientais/placentárias determinam CIUR desproporcionado (assimétrico, ou seja, o perímetro cefálico é normal, enquanto a circunferência abdominal é pequena), que se inicia na segunda metade da gestação.

No final da gestação, inicia-se um processo de desaceleração da VC, que persiste até o início da puberdade. É a partir da vida pós-natal que o GH hipofisário passa a ter importância no crescimento da criança.

- No 1º ano de vida, a criança cresce cerca de 25 cm
- No 2º ano de vida, a criança cresce cerca de 12 cm
- No 3º ano de vida, a criança cresce cerca de 8 cm.

Durante os três primeiros anos de vida, a criança vai se estabelecer dentro do seu canal familiar de estatura, correspondente ao seu padrão genético de altura. Este canal familiar pode ser avaliado na curva de crescimento da criança, em que se determina em qual percentil de altura ela se estabeleceu depois desses três primeiros anos de crescimento. Crianças com potencial genético maior (pais mais altos) costumam seguir percentis de altura maiores, e crianças com pais mais baixos costumam seguir percentis de altura menores. Portanto, conforme seu canal familiar seja mais alto ou mais baixo, a criança pode crescer mais ou menos nesses primeiros 3 anos, sendo esse crescimento variável entre cada criança, e muito dependente do seu potencial genético. Por isso, é muito comum que nos primeiros 3 anos de vida a criança cruze vários percentis da curva de crescimento, para cima ou para baixo, até atingir o percentil do seu canal familiar. Isto ocorre inclusive com 90% das crianças nascidas pequenas para a idade gestacional (PIG), nas quais geralmente ocorre um*catch up growth* (um período de

aceleração da VC, quando elas conseguem, na grande maioria das vezes, atingir seu canal familiar) dentro de 3 anos de idade.

Percentil de crescimento da criança

Para determinar o percentil esperado de crescimento da criança (ou seja, seu canal familiar), deve-se calcular:

- *Target height* (altura-alvo) = (altura do pai + altura da mãe)/2 + 6,5 (em caso de meninos) ou – 6,5 (em caso de meninas)
- Canal familiar = altura-alvo ± 5 cm (avaliar em quais percentis essas alturas se encontram na curva de crescimento; estes são os percentis entre os quais a criança deve manter seu crescimento durante a infância e adolescência).

Após o terceiro ano de vida, começa a ocorrer uma redução gradual da VC até atingir um patamar de 4 a 6 cm/ano (VC normal da fase pré-puberal). No momento imediatamente antes do estirão puberal, pode haver desaceleração ainda maior da VC, levando à preocupação dos pais de que a criança não está crescendo adequadamente.

Na puberdade, ocorre então o estirão puberal, em que a VC aumenta para 8 a 12 cm/ano (geralmente a VC no estirão puberal é um pouco menor na menina, em torno de 8 a 10 cm/ano, e um pouco maior no menino, em torno de 10 a 12 cm/ano, uma vez que o estirão da menina costuma ser mais precoce e um pouco mais longo do que o estirão do menino). Geralmente o estirão puberal dura aproximadamente 2 anos e termina aos 14 anos de idade óssea (IO) na menina (coincidindo com a época da menarca) e aos 16 anos de IO no menino. Após o fim do estirão puberal, a criança passa a crescer em velocidade bem lenta, crescendo ainda poucos centímetros pelos próximos 2 anos, até o fechamento completo das cartilagens epifisárias, que costuma acontecer por volta dos 16 anos de IO na menina e por volta dos 18 anos de IO no menino.

Nas meninas, o estirão de crescimento é o primeiro sinal da puberdade, e ocorre bem no início do desenvolvimento puberal, quando elas estão com desenvolvimento puberal compatível com a classificação II de Tanner (ler mais sobre essa classificação no Capítulo 13, sobre puberdade). Nos meninos, o estirão ocorre apenas no final do processo puberal (quando estão com desenvolvimento puberal compatível com Tanner III/IV).

A estatura dos meninos costuma ser algo em torno de 13 cm maior que a estatura das meninas. Isto ocorre porque demoram cerca de 2 anos a mais para que eles iniciem seu estirão puberal (portanto, entram no estirão já com 10 cm a mais), e têm uma VC maior no estirão puberal do que a VC das meninas, crescendo aproximadamente 3 cm a mais que elas durante o estirão.

Baixa estatura

Define-se um caso de baixa estatura (BE) quando a criança tem altura inferior ao percentil 2,5 (ou Z-escore < 2) para a sua idade e sexo. O cálculo do Z-escore da altura é:

$$\frac{\text{Altura da criança} - \text{Altura média para idade e sexo}}{\text{DP da altura para aquela idade/sexo}}$$

A altura média para cada idade e sexo e seus desvios padrão (DP) são encontrados em tabelas elaboradas internacionalmente, como as Tabelas 11.1 a 11.3 do Anexo.

Investigação do déficit de crescimento na criança

Deve-se investigar o déficit de crescimento na criança em casos de:

- Crianças com diagnóstico de baixa estatura (Z-escore < –2)
- Crianças que apresentaram desaceleração de crescimento depois dos 2 a 3 anos de idade (queda do percentil da altura, mudança do canal de crescimento para canais inferiores, VC menor que –1 DP para idade e sexo)
- Crianças com altura incompatível com canal familiar (Z-escore da *target height* (TH) ≤ 21,5). Sabe-se que na prática 90% das crianças ficam com sua altura final entre + 1,5 DP a – 1,5 DP da sua TH, portanto as crianças que estiverem fora desse canal devem ser investigadas
- Cálculo do Z-escore da TH:

$$\frac{\text{Altura da criança} - \text{esperada conforme o percentil da TH}}{\text{DP da altura para a idade}}$$

Métodos de investigação do déficit de crescimento

Anamnese. Dados da gestação, incluindo doenças, intercorrências e medicações utilizadas no período, e dados do parto. Antropometria (peso, comprimento e perímetro cefálico) e escala de Apgar ao nascimento. Presença de micropênis, de hipoglicemias ou de hiperbilirrubinemia prolongada no período neonatal (sinais sugestivos de deficiência de GH). Alimentação desde o nascimento (tempo de aleitamento materno exclusivo, quando iniciou alimentação complementar, padrão alimentar). Doenças, intercorrências, internações e medicações da infância. História de traumatismo craniano ao longo da vida, tumores em sistema nervoso central (SNC), irradiação de SNC ou sintomatologia neurológica sugestiva de doença em SNC (em caso positivo, considerar possibilidade de déficit de produção hipofisária de GH, se houver quadro clínico compatível). Como foi o desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) da criança adequado ou atrasado? Quando iniciou o déficit de crescimento? Algum evento relacionado?

Interrogatório sistemático de diversos aparelhos. Hábito alimentar, hábito intestinal (diarreia, cólicas, dor abdominal, intolerância a algum tipo de alimento), apetite. Queixas e intercorrências urinárias (refluxo vesicoureteral, infecções urinárias de repetição), quadro neurológico (cefaleia, convulsões, alteração visual), cardiopatias congênitas, pneumopatias, uso crônico de corticoides e doença crônicas.

Antecedentes familiares. Altura dos pais, idade do desenvolvimento puberal dos pais, história de consanguinidade, BE ou doenças genéticas na família.

Exame físico. Deve-se fazer um exame físico bem completo, não esquecendo de avaliar os seguintes pontos:

- Peso
- Altura em pé (H) e sentada (SH, que deve ser obtida subtraindo-se a altura medida d criança sentada da altura do banco utilizado). Observação: em crianças com menos de 2 anos, não se mede a altura, mas sim o comprimento em posição deitada
- Calcular a relação SH/H e avaliar sua adequação para a idade. Esta relação va reduzindo com o passar do tempo, desde aproximadamente 0,7 no recém-nascido até 0,57 aos 3 anos de idade e aproximadamente 0,52 no adulto. Compare a SH/H com o valor de referência para a idade, conforme mostrado na Tabela 11.3 no Anexo:

- Aumento da relação SH/H sugere crescimento desproporcional por membros curtos (p. ex., acondroplasia, hipocondroplasia, mutação do gene *SHOX*)

- Outra maneira de se avaliar a proporcionalidade do corpo é fazer a relação entre as medidas púbis-vértice (PV)/púbis-chão(PC), que deve ser algo em torno de 1,7 no recém-nascido, 1,3 aos 3 anos de idade e 1 depois de 8 a 10 anos de idade. Esta medida deve ser feita entre a borda superior da sínfise púbica e o ponto mais alto (PV) e o ponto mais baixo (PC) do indivíduo
- Perímetro cefálico até 3 anos de idade
- Calcular todos os Z-escores
- Colocar a criança em gráficos de crescimento para avaliar como está seu cresciment quando comparado ao de outras crianças de mesma idade e sexo. Há algumas tabelas de crescimento disponíveis na atualidade, como tabelas americanas desenvolvidas pelo National Center for Health Statistics (NCHS) e tabela desenvolvidas pelo Centers for Disease Control and Prevention (CDC) dos EUA Há ainda tabelas específicas de crescimento para crianças com síndromes como a de Turner ou de Down. No Anexo deste capítulo são apresentados, nas Figuras 11.2 e 11.3, os gráficos de crescimento do CDC como exemplo para seguimento do peso e altura da criança e adolescente ao longo do seu desenvolvimento
- Envergadura (medida da ponta de um dedo até a ponta do outro dedo, com os dois braços bem abertos formando uma cruz com o tronco). A envergadura maior que a altura sugere hipogonadismo ou algumas síndromes genéticas, como a síndrome de Marfan
- VC, que é calculada comparando-se a altura atual com a altura de 4 a 6 meses antes. VC da criança deve ser aproximadamente constante, entre 4 e 6 cm/ano, a partir do terceiro ano de vida e durante a fase pré-puberal, havendo então um grande aumento na velocidade durante a puberdade, conforme demonstrado na Figura 11.1
- Estigmas de doenças genéticas [fenda dos olhos, distância entre os olhos (hiper ou hipotelorismo), nariz em sela, fissura dos lábios voltada para baixo como boca de peixe, implantação baixa dos cabelos, implantação e rotação externa dos pavilhões auriculares, tamanho da face e da fronte, pescoço alado, dedos dos pés e das mãos (braquidactilia, sindactilia, clinodactilia), manchas na pele, afastamento dos mamilos (hipertelorismo mamário), deformidades torácicas, deformidades ósseas,

encurtamento dos membros, deformidades de linha média, fenda palatina etc.]

- Fontanelas e dentição (em menores de 1 ano)
- Estágio puberal.

Avaliação complementar. Abrange os seguintes itens:

- Hemograma completo, velocidade de hemossedimentação (VHS)
- Ferritina
- Antiendomísio, antigliadina, antitransglutaminase, imunoglobulina A (IgA)
- Glicemia de jejum
- Albumina
- Transaminases
- Ureia, creatinina
- Sódio, potássio
- Cálcio, fósforo, fosfatase alcalina
- Urina 1 e gasometria venosa
- Hormônio tireoestimulante (TSH), tiroxina (T4) livre
- Exame parasitológico de fezes, três amostras
- Radiografia de mão e punho não dominantes para comparação com o banco de dados de Greulich e Pyle visando à determinação de idade óssea e, desta maneira, permitindo fazer o cálculo de previsão de estatura final conforme a tabela desenvolvida por Bayley e Pinneau (que leva em consideração a idade cronológica do paciente, seu sexo, sua idade óssea e sua estatura atual). O cálculo da estatura final é feito dividindo-se o valor da estatura atual pela constante encontrada na tabela, que se refere à porcentagem do crescimento final que já foi adquirida com a idade óssea atual do paciente. A tabela de Bayley e Pinneau é encontrada junto às demais no Anexo deste capítulo
- Cariótipo, se mulher (excluir síndrome de Turner)
- Hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo-estimulante (FSH), estradiol ou testosterona (dependendo da necessidade de avaliação puberal)
- IGF-1 (e, se possível, IGFBP-3)
- Em crianças com critérios clínicos sugestivos de deficiência de GH (DGH), ainda se justificativa encontrada para sua BE, deve-se fazer avaliação completa do eixo

somatotrófico, com dosagem de GH, IGF-1 e IGFBP-3. A DGH corresponde apenas 5% dos casos de BE:

- Causas para redução de IGF-1: DGH, insuficiência hepática, insuficiência renal, desnutrição, hipotireoidismo, diabetes melito descompensado, doenças crônicas, síndrome de Laron (resistência ao GH).

Teste de estímulo para secreção de GH. Solicitar na suspeita de DGH (pacientes com VC muito baixa, IO muito atrasada, IGF-1 e IGFBP-3 abaixo de –1 DP Os testes de estímulo devem ser solicitados apenas para os pacientes com quadro clínico compatível com DGH e que tiverem IGF-1 e IGFBP-3 no limite inferior d normalidade, ou seja, abaixo de -1 DP. Nestes casos, idealmente, solicita-se primeiro o teste da clonidina e, se não houver resposta, confirma-se posteriormente com o teste de tolerância à insulina (ITT) ou com algum outro segundo teste (veja mais à frente a explicação de cada teste). É preciso lembrar que as crianças na fase peripuberal que serão submetidas a testes de estímulo devem ser avaliadas com *priming* utilizando hormônio sexual antes de sua realização, conforme explicado adiante, visando evitar os falso-positivos.

- Nas crianças, a DGH geralmente cursa com valores baixos de IGF-1 e IGFBP-3, a contrário do que pode ocorrer nos adultos com DGH, nos quais 50% cursam con IGF-1 normal. Portanto, se IGF-1 e IGFBP-3 não estiverem abaixo de –1 DP, não necessário solicitar os testes de estímulo. Se estiverem menores que –1 DP com GH elevado, considera-se a resistência ao GH (síndrome de Laron – solicita-se teste de geração de IGF-1 e IGFBP-3). Se IGF-1 e IGFBP-3 estiverem abaixo de –1 I com GH normal ou baixo, então prossegue-se com teste da clonidina. Se o primeiro teste de estímulo for compatível com DGH, deve-se então confirmar o diagnóstico de DGH com um segundo teste de estímulo
- Situações que eliminam a necessidade de se confirmar o diagnóstico de DGH com u segundo teste: doença estrutural confirmada de SNC, histórico de radioterapia selar, déficit de outros hormônios hipofisários, defeito genético confirmado associado a DGH, IGF-1 muito baixo.

Testes genéticos para BE, se houver suspeita de síndromes genéticas. Por exemplo, síndrome de Turner, síndrome de Down, mutações nos genes *SHOX*,

PTPN11, *SOS*, *KRAS* etc.

Ressonância magnética (RM) de hipófise e avaliação dos demais eixos hipofisários, caso se confirme DGH. Apenas 12% dos casos de DGH congênitos terão alteração da RM hipofisária, como localização ectópica da neuro-hipófise, redução do volume hipofisário, presença de tumores hipotálamo hipofisários, sela vazia, agenesia de haste hipofisária etc. Nos casos de DGH adquirida, aumenta a proporção de pacientes com anormalidades estruturais da hipófise.

Testes de estímulo para avaliar secreção de GH

Devem ser solicitados apenas na criança com suspeita de DGH. Isso porque a especificidade destes testes não é boa, até um terço das crianças normais podem falhar em responder a um dos testes (por motivos como obesidade, privação psicossocial, uso crônico de corticoides, peripuberdade), e até 10% das crianças normais podem falhar em responder a dois testes. Os falso-positivos ocorrem principalmente em crianças em idade peripuberal, obesas, em uso de corticoides, com hipotireoidismo não tratado ou naquelas com quadro de privação social. Por isso, se o teste for realizado em criança sem quadro clínico compatível, a chance de ocorrer um falso-positivo aumenta muito. Quando investigar a deficiência de GH?

- Baixa estatura grave, com Z-escore < –3
- Z-escore da estatura-alvo < –2
- Queda de percentil de altura depois dos 2 anos de idade, com Z-escore da altura < – e VC < –1 DP da média para a idade durante 1 ano
- VC < –2 DP da média para a idade durante 1 ano, independente do Z-escore da altur
- Evidência de lesão intracraniana
- Sinais de deficiência de múltiplos hormônios hipofisários
- Sinais e sintomas neonatais de DGH (hiperbilirrubinemia direta persistente hipoglicemias, micropênis etc.).

A seguir exemplificamos quatro tipos de testes de estímulo farmacológicos possíveis para diagnóstico de DGH, todos com praticamente a mesma sensibilidade e especificidade (clonidina, ITT, glucagon, arginina).

Teste da clonidina. 0,1 a 0,15 mg/m² de superfície corporal de clonidina via oral

(VO). Para isto, macera-se um comprimido de 0,1 mg de clonidina e faz-se uma diluição desse comprimido em água em uma seringa de 20 mℓ. Calculam-se quantos mililitros da solução serão equivalentes à dose necessária para aquela criança, conforme sua superfície corporal, e administra-se VO a dose calculada. Faz-se a coleta de sangue para dosagem de GH nos tempos 0, 30, 60, 90 e 120 min após a ingestão oral da clonidina. Os efeitos colaterais do teste são sonolência e hipotensão. O teste da clonidina não é útil para avaliar DGH no adulto, apenas na criança.

A interpretação do resultado (com GH dosado por anticorpos monoclonais por método imunofluorimétrico [IFMA], quimioluminescência ou imunoensaio) é:

- Pico GH > 5 ng/mℓ: exclui DGH
- Pico GH 3,2 a 5 ng/mℓ: DGH leve
- Pico GH < 3,2 ng/mℓ: DGH grave.

Os valores de referência do teste podem variar conforme o ensaio utilizado para a dosagem do GH. Para avaliação por radioimunoensaio (RIE), com anticorpos policlonais, considera-se DHG leve níveis de GH menores de 10 ng/mℓ no teste de estímulo. No entanto, atualmente praticamente não se utilizam mais ensaios policlonais, e para ensaios monoclonais como ELISA, quimioluminescência e imunofluorimetria, o valor de corte considerado pelo Ministério da Saúde para liberação de hGH para tratamento é um valor de GH < 5 ng/mℓ em dois testes de estímulo. Os valores de referência do GH vão depender de qual ensaio está sendo realizado, uma vez que o GH circula na corrente sanguínea de forma monomérica, dimérica e oligomérica e, portanto, sua identificação no sangue pode ser maior ou menor, conforme a especificidade do ensaio que está sendo realizado.

Para adultos, considera-se tratamento apenas para casos de DGH grave considerado quando GH < 3 ng/mℓ no teste de tolerância à insulina (ITT) de estímulo (na faixa etária adulta não se utiliza o teste da clonidina).

ITT. Administra-se 0,1 UI de insulina regular por quilo de peso em *bolus* intravenoso. Deve-se fazer glicemia capilar e coletar glicemia sérica e GH nos tempos 0, 15, 30, 45, 60, 75, 90 e 120 min após o *bolus* de insulina. Este teste traz risco de hipoglicemia, portanto a criança deve estar sempre acompanhada de médico, com acesso venoso e glicose a 50% disponíveis. Evitar fazer em crianças com menos de 20 kg, pois o acesso

venoso nessas crianças é mais difícil. Também deve ser evitado em pessoas com antecedente pessoal de crise convulsiva. O objetivo do teste é que a glicemia atinja valores inferiores a 40 mg/dℓ para exercer estímulo máximo sobre a secreção de GH. Dessa forma, se a criança obtiver glicemia capilar < 40 mg/dℓ, deve-se coletar a amostra de sangue, alimentar a criança e interromper o teste. Lembre-se de confirmar se a glicemia sérica atingiu valores abaixo de 40 mg/dℓ durante o teste, para poder destacar o valor de GH obtido com o estímulo. Afinal, níveis baixos de GH não têm valor, caso não se tenha alcançado a hipoglicemia durante o teste.

Interpretação do resultado: os valores de corte são os mesmos do teste da clonidina.

Teste do glucagon. Administra-se 0,03 mg/kg de glucagon intramuscular em *bolus*, com coleta de GH nos tempos 0, 30, 60, 90, 120, 150 e 180 min após a administração da medicação. Ainda não se conhece exatamente o mecanismo pelo qual o glucagon estimula a secreção de GH, mas se sabe que esse pico ocorre mais tardio do que no ITT e no teste da clonidina. São efeitos colaterais do teste: náuseas, vômitos, dor abdominal.

A interpretação do resultado é feita da mesma forma que nos testes anteriores.

Teste da arginina. Muito pouco realizado no Brasil. Faz-se 0,5 g/kg (máximo 30 g) IV em 30 min, com coleta de GH nos tempos 0, 15, 30, 45, 60 e 90 min. Pode causar náuseas e vômitos como efeitos colaterais. Utilizam-se os mesmos valores de GH descritos anteriormente como critérios diagnósticos.

Para crianças em idade peripuberal, visando reduzir a incidência de falso-positivos nos testes de estímulo (uma vez que a falta dos hormônios sexuais pode causar falência na resposta ao teste), deve-se fazer idealmente os testes de estímulo sob a administração de hormônios sexuais. É o que se denomina *priming* hormonal.

O *priming* pode ser realizado com testosterona ou com estrógenos. Há várias maneiras descritas para sua realização. Pelo protocolo de GH do Ministério da Saúde recomenda-se fazer o *priming* da seguinte maneira:

- Para meninas a partir de 8 anos em estágio puberal M1 ou M2 de Tanner (ver a classificação completa no Capítulo 13, sobre puberdade), fazer estrogênios equinos conjugados na dose de 1,25 mg/m^2 de superfície corporal/dia, dados durante 3 dias consecutivos, nos tempos 72, 48 e 24 h antes do teste de estímulo

- Para meninos a partir de 9 anos em estágio puberal P1 ou P2, deve-se administrar duas doses de 50 mg de cipionato de testosterona antes do teste (uma dose 16 dias e outra dose 2 dias antes do teste).

Há outros protocolos de administração de *priming*, em diferentes dias e diferentes doses, e alguns deles preferindo o uso do premarin (inclusive em meninos), uma vez que sua administração é oral e sua meia-vida sérica é menor que a da testosterona. Além disso, sua administração por apenas 2 ou 3 dias não causa ginecomastia ou outros efeitos colaterais na criança.

Na presença de dois testes com pico de GH menor que o estabelecido como valor de referência para o ensaio utilizado na dosagem, deve-se iniciar a sua reposição.

Sugestões de leitura

Bayley N, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the greulich-pyle hand standards. *The Journal of Pediatrics.* 1952; 40(4):423-41.

Behrman RE, Vaughan VC. Crescimento e desenvolvimento. In: Nelson WE, editor *Tratado de pediatria.* 13.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1990. p. 6-35.

Brasil. Ministério da Saúde. *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas – Deficiência do hormônio do crescimento.* 1/11/2006.

Clayton PE et al. Consensus statement: management of the child born small for gestational age through to adulthood: A consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *JCEM.* 2007;92(3):804-10.

Cohen P et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature. 2007 ISS Consensus Workshop participants. *JCEM.* 2008;93:4210-7.

Cooke DW, Divall SA, Radovick S. Normal and aberrant growth. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen P, Kronenberg HM. *Williams textbook of endocrinology.* 12.ed. Philadelphia: Saunders; 2011. p. 935-1053.

Gerver WJ, Bruin R. *Paediatric morphometrics – A reference manual.* 2.ed. Maastricht: Universitaire Pers Maastricht; 2001

Saad M, Maciel R, Mendonça B. Crescimento normal e baixa estatura. In: Saad M, Maciel R, Mendonça B. *Endocrinologia.* São Paulo: Atheneu, 2007.

Sociedade Brasileira de Pediatria, Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *Projeto Diretrizes: baixa estatura por deficiência do hormônio do crescimento – Diagnóstico.* 31/08/2004.

Tanner JM, Whitehouse RH, Takaishi M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity, and weight velocity: British children, 1965. I. *Arch Dis Child.* 1966;41:454-71.

Vilar L. Investigação da criança com baixa estatura. In: Vilar L. *Endocrinologia clínica.* 4.ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2009. p. 180-202.

Gráficos e tabelas importantes para a avaliação do crescimento

As Tabelas 11.1 a 11.3 e as Figuras 11.1 a 11.3, a seguir, apresentam informações importantes para a avaliação do crescimento.

Tabela 11.1 Média e desvio-padrão de altura, peso e velocidade de crescimento de meninos.

Idade (anos e meses)	Altura (média, cm)	Desvio padrão	Peso (média, kg)	Desvio padrão	Idade (anos e meses)	VC (média, cm/a)	Desvio padrão
0 a 3 m	60,7	2,16	5,93	0,73	–	–	–
0 a m	38,2	2,34	7,9	0,93	0,16 a	40	–
0 a 9 m	72,7	2,52	9,2	1,05	0,37 a	30	–
1 a 0 m	76,3	2,69	10,2	1,14	0,62 a	18	2,43
1 a 3 m	79,4	2,85	11	1,22	0,87 a	14,5	2,26
1 a 6 m	82,1	3,01	11,6	1,3	1,12 a	12,3	2,02
1 a 9 m	84,6	3,15	12,2	1,35	1,37 a	11,1	1,94
2 a 0 m(s)	86,9	3,3	12,7	1,43	1,62 a	9,9	1,81

2 a 0 m(p)	85,9	3,3	12,7	1,43	1,87 a	9,2	1,69
2 a 2 m	87,3	3,39	13	1,48	–	–	–
2 a 4 m	88,8	3,48	13,4	1,54	2 a 3 m	8,6	1,53
2 a 6 m	90,2	3,57	13,7	1,59	2 a 5 m	8,41	1,48
2 a 8 m	91,5	3,66	13,9	1,63	2 a 7 m	8,21	1,44
2 a 10 m	92,9	3,74	14	1,66	2 a 9 m	8,02	1,39
3 a 10 m	94,2	3,83	14,2	1,7	2 a 11 m	7,88	1,35
3 a 2 m	95,5	3,91	14,4	1,74	3ª 1 m	7,74	1,31
3 a 4 m	96,7	3,99	14,5	1,79	3 a 3 m	7,6	1,28
3 a 6 m	98	4,07	14,7	1,83	3 a 5 m	7,45	1,25
3 a 8 m	99,2	4,15	15	1,87	3 a 7 m	7,31	1,22
3 a 10 m	100,4	4,22	15,3	1,92	3 a 9 m	7,16	1,19
4 a 0 m	101,6	4,3	15,6	1,96	3 a 11 m	7,05	1,17
4 a 2	102,7	4,37	15,9	2,02	4 a 1 m	6,95	1,14

m							
4 a 4 m	103,9	4,45	16,3	2,09	4 a 3 m	6,84	1,12
4 a 6 m	105	4,52	16,6	2,15	4 a 5 m	6,76	1,1
4 a 8 m	106,1	4,59	16,9	2,21	4 a 7 m	6,68	1,08
4 a 10 m	107,2	4,67	17,2	2,28	4 a 9 m	6,6	1,06
5 a 0 m	108,3	4,74	17,5	2,34	4 a 11 m	6,52	1,04
5 a 2 m	109,4	4,81	17,8	2,42	5 a 1 m	6,44	1,03
5 a 4 m	110,4	4,84	18,2	2,49	5 a 3 m	6,36	1,01
5 a 6 m	111,5	4,94	18,5	2,57	5 a 5 m	6,3	0,99
5 a 8 m	112,5	5	18,8	2,65	5 a 7 m	6,24	0,98
5 a 10 m	113,6	5,07	19,2	2,73	5 a 9 m	6,18	0,96
6 a 10 m	114,6	5,14	19,5	2,81	5 a 11 m	6,12	0,95
6 a 2 m	115,6	5,2	19,8	2,91	6 a 11 m	6,06	0,94
6 a 4 m	116,6	5,25	20,2	3,01	6 a 3 m	6	0,93

6 a 6 m	117,6	5,31	20,5	3,11	6 a 5 m	5,95	0,92
6 a 8 m	118,5	5,36	20,8	3,21	6 a 7 m	5,89	0,9
6 a 10 m	119,5	5,41	21,2	3,32	6 a 9 m	5,84	0,89
7 a 0 m	120,5	5,46	21,5	3,43	6 a 11 m	5,81	0,88
7 a 2 m	121,5	5,51	21,9	3,53	7 a 1 m	5,77	0,86
7 a 4 m	122,4	5,55	22,2	3,64	7 a 3 m	5,74	0,85
7 a 6 m	123,4	5,6	22,6	3,75	7 a 5 m	5,69	0,84
7 a 8 m	124,3	5,64	22,9	3,85	7 a 7 m	5,64	0,83
7 a 10 m	125,2	5,68	23,4	3,96	7 a 9 m	5,6	0,82
8 a 0 m	126,2	5,73	23,7	4,06	7 a 11 m	5,57	0,81
8 a 2 m	127,1	5,77	24,1	4,17	8 a 1 m	5,53	0,8
8 a 4 m	128	5,81	24,5	4,28	8 a 3 m	5,5	0,79
8 a 6 m	128,9	5,85	25	4,39	8 a 5 m	5,47	0,78
8 a 8	129,8	5,89	25,4	4,5	8 a 7 m	5,43	0,77

m							
8 a 10 m	130,7	5,93	25,8	4,62	8 a 9 m	5,4	0,76
9 a 0 m	131,6	5,98	26,2	4,73	8 a 11 m	5,37	0,86
9 a 2 m	132,5	6,02	26,2	4,84	9 a 1 m	5,33	0,75
9 a 4 m	133,4	6,06	27,3	4,95	9 a 3 m	5,3	0,74
9 a 6 m	134,3	6,1	27,5	5,08	9 a 5 m	5,27	0,73
9 a 8 m	135,1	6,15	28	5,18	9 a 7 m	5,23	0,72
9 a 10 m	135,9	6,19	28,4	5,28	9 a 9 m	5,34	0,71
10 a 0 m	136,8	6,24	28,9	5,39	9 a 11 m	5,17	0,71
10 a 2 m	137,7	6,31	29,4	5,57	10 a 1 m	5,14	0,7
10 a 4 m	138,6	6,37	29,9	5,75	10 a 3 m	5,12	0,69
10 a 6 m	139,6	6,44	30,3	5,93	10 a 5 m	5,09	0,69
10 a 8 m	140,2	6,52	30,8	6,2	10 a 7 m	5,06	0,68
10ª 10 m	141,1	6,6	31,3	6,44	10 a 9 m	5,04	0,68

10 a 0 m	141,9	6,67	31,9	6,64	10 a 11 m	5,02	0,68
11 a 2 m	142,8	6,76	32,5	6,84	11 a 1 m	5,0	0,69
11 a 4 m	143,8	6,85	33,1	7,05	11 a 3 m	4,98	0,69
11 a 6 m	144,7	6,95	33,6	7,26	11 a 5 m	4,97	0,7
11 a 8 m	145,6	7,05	34,2	7,51	11 a 7 m	4,95	0,72
11 a 10 m	146,7	7,14	34,8	7,75	11 a 9 m	4,94	0,74
12 a 0 m	147,3	7,24	35,5	8	11 a 11 m	4,97	0,77
12 a 2 m	148,3	7,32	36,2	8,25	12 a 1 m	5	0,8
12 a 4 m	149,3	7,4	36,9	8,5	12 a 3 m	5,02	0,83
12 a 6 m	150,3	7,48	37,7	8,75	12 a 5 m	5,23	0,87
12 a 8 m	151,3	7,59	38,4	8,92	12 a 7 m	5,44	0,92
12 a 10 m	152,4	7,7	39,2	9,09	12 a 9 m	5,65	0,96
13 a 0 m	153,4	7,82	40	9,25	12 a 11 m	6,25	1,01
13 a 2	154,5	7,91	40,8	9,41	13 a 1	6,85	1,06

m					m		
13 a 4 m	155,7	8,01	41,7	9,57	13 a 3 m	7,45	1,11
13 a 6 m	156,8	8,11	42,6	9,73	13 a 5 m	8,08	1,13
13 a 8 m	158,1	8,18	43,5	9,82	13 a 7 m	8,72	1,16
13 a 10 m	159,4	8,25	44,4	9,91	13 a 9 m	9,35	1,19
14 a 0 m	160,7	8,31	45,5	10	13 a 11 m	9,31	1,19
14 a 2 m	161,8	8,31	46,6	10	14 a 1 m	9,26	1,19
14 a 4 m	162,9	8,3	47,7	10,01	14 a 3 m	9,22	1,19
14 a 6 m	164	8,3	48,8	10,02	14 a 5 m	8,49	1,18
14 a 8 m	165,1	8,2	49,8	9,95	14 a 7 m	7,76	1,17
14 a 10 m	166,2	8,1	50,9	9,88	14 a 9 m	7,03	1,16
15 a 0 m	167,3	8	51,9	9,81	14 a 11 m	6,25	1,14
15 a 2 m	168,2	7,85	52,8	9,46	15 a 1 m	5,47	1,12
15 a 4 m	169,2	7,7	53,7	9,11	15 a 3 m	4,7	1,09

15 a 6 m	170,1	7,55	54,7	8,75	15 a 5 m	4,2	1,06
15 a 8 m	170,8	7,39	55,6	8,76	15 a 7 m	3,7	1,03
15 a 10 m	171,5	7,23	56,5	8,77	15 a 9 m	3,2	0,99
16 a 0 m	172,2	7,08	57,4	8,78	15 a 11 m	2,83	0,94
16 a 2 m	172,6	6,98	58,1	8,69	16 a 1 m	2,41	0,89
16 a 4 m	173	6,88	58,8	8,6	16 a 3 m	2,08	0,84
16 a 6 m	173,5	6,77	59,6	8,51	16 a 5 m	1,79	0,84
16 a 8 m	173,8	6,74	60,1	8,47	16 a 7 m	1,5	0,83
16 a 10 m	174	6,71	60,5	8,43	16 a 9 m	1,22	0,82
17 a 0 m	174,3	6,67	61	8,4	–	–	–
12 a 2 m	174,4	6,67	61,3	8,38	–	–	–
17 a 4 m	174,4	6,66	61,6	8,36	–	–	–
17 a 6 m	174,5	6,66	61,9	8,33	–	–	–
17 a 8	174,6	6,66	62,3	8,32	–	–	–

m							
17 a 10 m	174,6	6,65	62,7	3,31	–	–	–
18 a 0 m	174,7	6,65	63	8,29	–	–	–

Fonte: Tanner *et al*., 1966.

Tabela 11.2 Média e desvio-padrão de altura, peso e velocidade de crescimento de meninas.

Idade (anos e meses)	Altura (média, cm)	Desvio padrão	Peso (média, kg)	Desvio padrão	Idade (anos e meses)	VC (média, cm/a)	Desvio padrão
0 a 3 m	59	2,16	5,56	0,64	0,16	36	–
0 a 6 m	65,5	2,34	7,39	0,8	0,37	26	–
0 a 9 m	70,2	2,52	8,72	0,9	0,62	19	2,43
1 a 0 m	74,2	2,69	9,7	1,01	0,87	15,9	2,26
1 a 3 m	77,6	2,85	10,4	1,17	1,12	13,5	2,02
1 a 6 m	80,5	3,01	11,1	1,12	1,37	11,8	1,94
1 a 9 m	83,2	3,15	11,7	1,32	1,62	10,6	1,81
2 a 0							

m(s)	85,6	3,3	12,2	1,38	1,87	9,6	1,69
2 a 0 m(p)	84,6	3,3	12,2	1,38	–	–	–
2 a 2 m	86	3,39	12,6	1,43	2 a 3 m	8,6	1,53
2 a 4 m	87,5	3,48	12,9	1,48	2 a 5 m	8,5	1,49
2 a 6 m	88,9	3,57	13,3	1,54	2 a 7 m	8,31	1,45
2 a 8 m	90,3	3,65	13,6	1,57	2 a 9 m	8,12	1,39
2 a 10 m	91,6	3,74	14	1,6	2 a 11 m	7,97	1,35
3 a 0 m	93	3,83	14,3	1,64	3 a 1 m	7,82	1,31
3 a 2 m	94,3	3,91	14,6	1,68	3 a 3 m	7,68	1,28
3 a 4 m	95,5	3,99	14,9	1,73	3 a 5 m	7,52	1,25
3 a 6 m	96,8	4,07	15,2	1,78	3 a 7 m	7,37	1,22
3 a 8 m	98	4,14	15,6	1,82	3 a 9 m	7,22	1,19
3 a 10 m	99,2	4,22	15,9	1,86	3 a 11 m	7,09	1,17
4 a 0	100,4	4,3	16,3	1,91	4 a 1 m	6,96	1,15

m							
4 a 2 m	101,5	4,37	16,6	1,98	4 a 3 m	6,84	1,12
4 a 4 m	102,7	4,46	16,9	2,05	4 a 5 m	6,76	1,1
4 a 6 m	103,8	4,52	17,2	2,12	4 a 7 m	6,68	1,08
4 a 8 m	104,9	4,59	17,6	2,18	4 a 9 m	6,6	1,06
4 a 10 m	106,6	4,66	17,9	2,24	4 a 11 m	6,52	1,05
5 a 0 m	107,2	4,74	18,3	2,31	5 a 1 m	6,44	1,04
5 a 2 m	108,2	4,8	18,6	2,38	5 a 3 m	6,36	1,01
5 a 4 m	109,3	4,87	19	2,46	5 a 5 m	6,3	0,99
5 a 6 m	110,3	4,94	19,3	2,55	5 a 7 m	6,24	0,97
5 a 8 m	111,3	5	19,7	2,63	5 a 9 m	6,18	0,96
5 a 10 m	112,4	5,07	20	2,72	5 a 11 m	6,12	0,95
6 a 10 m	113,4	5,14	20,4	2,81	6 a 11 m	6,06	0,94
6 a 2 m	114,4	5,19	20,8	2,89	6 a 3 m	6,0	0,93

6 a 4 m	115,4	5,25	21,1	2,97	6 a 5 m	5,94	0,91
6 a 6 m	116,4	5,31	21,5	3,05	6 a 7 m	5,89	0,9
6 a 8 m	117,4	5,36	21,9	3,16	6 a 9 m	5,84	0,89
6 a 10 m	118,3	5,41	22,2	3,28	6 a 11 m	5,8	0,87
7 a 0 m	119,3	5,46	22,6	3,4	7 a 1 m	5,77	0,86
7 a 2 m	120,3	5,5	23	3,5	7 a 3 m	5,74	0,85
7 a 4 m	121,2	5,55	23,4	3,61	7 a 5 m	5,69	0,84
7 a 6 m	122,2	5,6	23,8	3,72	7 a 7 m	5,64	0,83
7 a 8 m	123,1	5,65	24,2	3,86	7 a 9 m	5,6	0,82
7 a 10 m	124,1	5,7	24,7	4	7 a 11 m	5,56	0,81
8 a 0 m	125	5,75	25	4,14	8 a 1 m	5,53	0,8
8 a 2 m	125,9	5,79	25,5	4,31	8 a 3 m	5,5	0,79
8 a 4 m	126,9	5,83	26	4,48	8 a 5 m	5,49	0,78

8 a 6 m	127,8	5,87	26,4	4,65	8 a 7 m	5,49	0,78
8 a 8 m	128,7	5,91	26,8	4,83	8 a 9 m	5,49	0,78
8 a 10 m	129,7	5,95	27,3	5,02	8 a 11 m	5,48	0,78
9 a 0 m	130,6	6	27,7	5,21	9 a 1 m	5,47	0,78
9 a 2 m	131,6	6,04	28,2	5,42	9 a 3 m	5,46	0,78
9 a 4 m	132,5	6,09	28,8	5,63	9 a 5 m	5,45	0,79
9 a 6 m	133,5	6,14	29,3	5,85	9 a 7 m	5,44	0,79
9 a 8 m	134,5	6,19	29,9	6,11	9 a 9 m	5,44	0,8
9 a 10 m	135,4	6,25	30,5	6,37	9 a 11 m	5,46	0,82
10 a 0 m	136,4	6,31	31,1	6,64	10 a 1 m	5,48	0,84
10 a 2 m	137,4	6,39	31,7	6,91	10 a 3 m	5,5	0,87
10 a 4 m	138,5	6,47	32,4	7,19	10 a 5 m	5,64	0,9
10 a 6 m	139,5	6,56	33	7,47	10 a 7 m	5,78	0,93
10 a 8	140,6	6,69	33,7	7,72	10 a 9	5,92	0,97

m					m		
10ª 10 m	141,2	6,83	34,5	7,98	10 a 11 m	6,35	0,99
10 a 0 m	142,7	6,97	35,2	8,24	11 a 1 m	6,78	1,02
11 a 2 m	143,8	7,13	36	8,45	11 a 3 m	7,21	1,05
11 a 4 m	145	7,3	36,9	8,66	11 a 5 m	7,56	1,06
11 a 6 m	146,1	7,47	37,7	8,88	11 a 7 m	7,91	1,08
11 a 8 m	147,2	7,51	38,6	9,06	11 a 9 m	8,27	1,1
11 a 10 m	148,2	7,56	39,6	9,25	11 a 11 m	8,23	1,1
12 a 0 m	149,3	7,61	40,5	9,44	12 a 1 m	8,2	1,1
12 a 2 m	150,4	7,47	41,4	9,55	12 a 3 m	8,17	1,1
12 a 4 m	151,4	7,34	42,2	9,66	12 a 5 m	7,63	1,09
12 a 6 m	152,5	7,21	43,1	9,78	12 a 7 m	7,1	1,08
12 a 8 m	153,5	7,11	44	9,82	12 a 9 m	6,57	1,07
12 a 10 m	154,5	7,01	44,9	9,87	12 a 11 m	5,88	1,05

13 a 0 m	155,5	6,9	45,8	9,92	13 a 1 m	5,19	1,03
13 a 2 m	156,3	6,8	46,7	9,86	13 a 3 m	4,48	1,01
13 a 4 m	157,1	6,71	47,7	9,79	13 a 5 m	3,94	0,98
13 a 6 m	157,9	6,61	48,6	9,73	13 a 7 m	3,4	0,94
13 a 8 m	158,5	6,53	49,4	9,61	13 a 9 m	2,86	0,91
13 a 10 m	159	6,46	50,2	9,49	13 a 11 m	2,53	0,86
14 a 0 m	159,6	6,38	51	9,38	14 a 1 m	2,19	0,82
14 a 2 m	160,1	6,32	51,6	9,24	14 a 3 m	1,86	0,77
14 a 4 m	160,1	6,26	52,3	9,1	14 a 5 m	1,6	0,7
14 a 6 m	161,1	6,2	52,9	8,96	14 a 7 m	1,34	0,64
14 a 8 m	161,3	6,16	53,4	8,81	14 a 9 m	1,08	0,57
14 a 10 m	161,5	6,13	53,9	8,66	–	–	–
15 a 0 m	161,7	6,09	54,4	8,51	–	–	–

15 a 2 m	161,8	6,07	54,7	8,38	–	–	–
15 a 4 m	161,9	6,06	54,9	8,26	–	–	–
15 a 6 m	162	6,04	55,2	8,13	–	–	–
15 a 8 m	162,1	6,03	55,4	8,07	–	–	–
15 a 10 m	162,1	6,01	55,6	8,01	–	–	–

Fonte: Tanner *et al.*, 1966.

Tabela 11.3 Relação de altura sentada/altura total de crianças normais (percentil 3 a 97).

Idade (anos)	Meninas		Meninos	
	P3	P97	P3	P97
1,5	0,585	0,637	0,589	0,643
2	0,572	0,623	0,574	0,627
2,5	0,557	0,611	0,561	0,614
3	0,548	0,599	0,552	0,603
3,5	0,541	0,591	0,546	0,595
4	0,537	0,584	0,542	0,589
4,5	0,536	0,580	0,541	0,586
5	0,536	0,578	0,541	0,584
5,5	0,535	0,575	0,540	0,582

6	0,534	0,572	0,539	0,580
6,5	0,532	0,569	0,537	0,577
7	0,530	0,566	0,534	0,573
7,5	0,527	0,563	0,530	0,570
8	0,524	0,559	0,525	0,566
8,5	0,520	0,556	0,520	0,562
9	0,515	0,552	0,513	0,557
9,5	0,511	0,549	0,507	0,552
10	0,507	0,547	0,502	0,548
10,5	0,504	0,545	0,498	0,545
11	0,501	0,543	0,494	0,542
11,5	0,499	0,542	0,492	0,540
12	0,498	0,542	0,490	0,539
12,5	0,498	0,543	0,489	0,538
13	0,498	0,544	0,490	0,538
13,5	0,499	0,545	0,491	0,538
14	0,500	0,547	0,493	0,539
14,5	0,501	0,549	0,494	0,539
15	0,502	0,550	0,495	0,540
15,5	0,503	0,551	0,496	0,540
16	0,504	0,552	0,497	0,540
16,5	0,504	0,553	0,498	0,541
17	0,505	0,553	0,498	0,541

17,5	0,505	0,554	0,499	0,541
18	0,505	0,554	0,499	0,541

Fonte: Gerver e Bruin, 2001.

Tabela 11.4 Previsão de altura final estimada conforme a idade óssea. Corresponde à divisão entre o valor da altura atual do paciente pelo valor encontrado na tabela quando cruzamos o sexo do paciente, a idade óssea e a informação se esta idade óssea está atrasada, adiantada ou compatível com a idade cronológica.

Idade óssea	Meninas			Meninos		
	Atrasada	Normal	Avançada	Atrasada	Normal	Avançada
6	0,733	0,720	–	0,680	–	–
6,3	0,742	0,729	–	0,690	–	–
6,6	0,751	0,738	–	0,700	–	–
6,9	0,763	0,751	–	0,709	–	–
7	0,770	0,757	0,722	0,718	0,695	0,670
7,3	0,779	0,765	0,732	0,728	0,702	0,676
7,6	0,788	0,772	0,742	0,738	0,709	0,683
7,9	0,797	0,782	0,750	0,747	0,716	0,689
8	0,804	0,790	0,760	0,756	0,723	0,696
8,3	0,813	0,801	0,771	0,765	0,731	0,703
8,6	0,823	0,810	0,784	0,773	0,739	0,709
8,9	0,836	0,821	0,790	0,779	0,746	0,715
9	0,841	0,827	0,800	0,786	0,752	0,720

9,3	0,851	0,836	0,809	0,794	0,761	0,728
9,6	0,858	0,844	0,819	0,800	0,769	0,734
9,9	0,866	0,853	0,828	0,807	0,777	0,741
10	0,874	0,862	0,841	0,812	0,784	0,747
10,3	0,884	0,874	0,856	0,816	0,791	0,753
10,6	0,896	0,884	0,870	0,819	0,795	0,758
10,9	0,907	0,896	0,883	0,821	0,800	0,763
11	0,918	0,906	0,887	0,823	0,804	0,767
11,3	0,922	0,910	0,891	0,827	0,812	0,776
11,6	0,926	0,914	0,897	0,838	0,818	0,786
11,9	0,929	0,918	0,901	0,839	0,827	0,800
12	0,932	0,922	0,913	0,845	0,834	0,809
12,3	0,942	0,932	0,924	0,852	0,843	0,818
12,6	0,949	0,941	0,935	0,860	0,853	0,828
12,9	0,957	0,950	0,945	0,869	0,863	0,839
13	0,964	0,958	0,955	0,880	0,876	0,850
13,3	0,971	0,967	0,963	–	0,890	0,863
13,6	0,977	0,974	0,968	–	0,902	0,875
13,9	0,981	0,978	0,972	–	0,914	0,890
14	0,983	0,980	0,977	–	0,927	0,905
14,3	0,986	0,983	0,980	–	0,938	0,918
14,6	0,989	0,986	0,983	–	0,948	0,930
14,9	0,992	0,988	0,986	–	0,958	0,943

15	0,994	0,990	0,988	–	0,968	0,958
15,3	0,995	0,991	0,990	–	0,973	0,967
15,6	0,996	0,993	0,992	–	0,976	0,971
15,9	0,997	0,994	0,993	–	0,980	0,976
16	0,998	0,996	0,994	–	0,982	0,980
16,3	0,999	0,996	0,995	–	0,985	0,983
16,6	0,999	0,997	0,997	–	0,987	0,985
16,9	0,9995	0,998	0,998	–	0,989	0,988
17	1	0,999	0,999	–	0,991	0,990
17,3	–	–	–	–	0,993	–
17,6	–	0,9995	0,9995	–	0,994	–
17,9	–	–	–	–	0,995	–
18	–	1	–	–	0,996	–
18,3	–	–	–	–	0,998	–
18,6	–	–	–	–	1	–

Adaptada de Bayley e Pinneau, 1952.

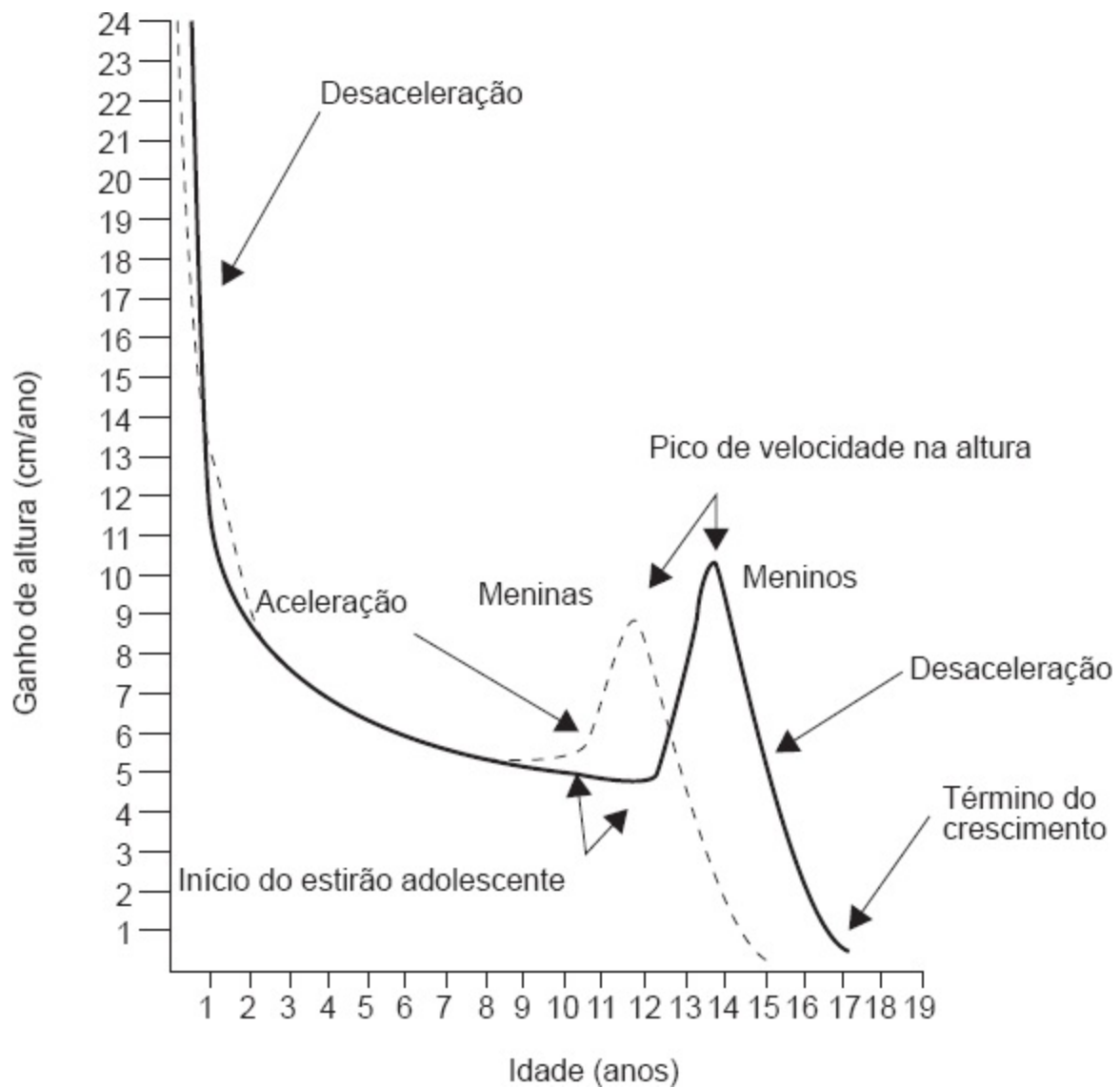



Figura 11.1 Curvas típicas de velocidade individuais para comprimento ou estatura em meninos e meninas.

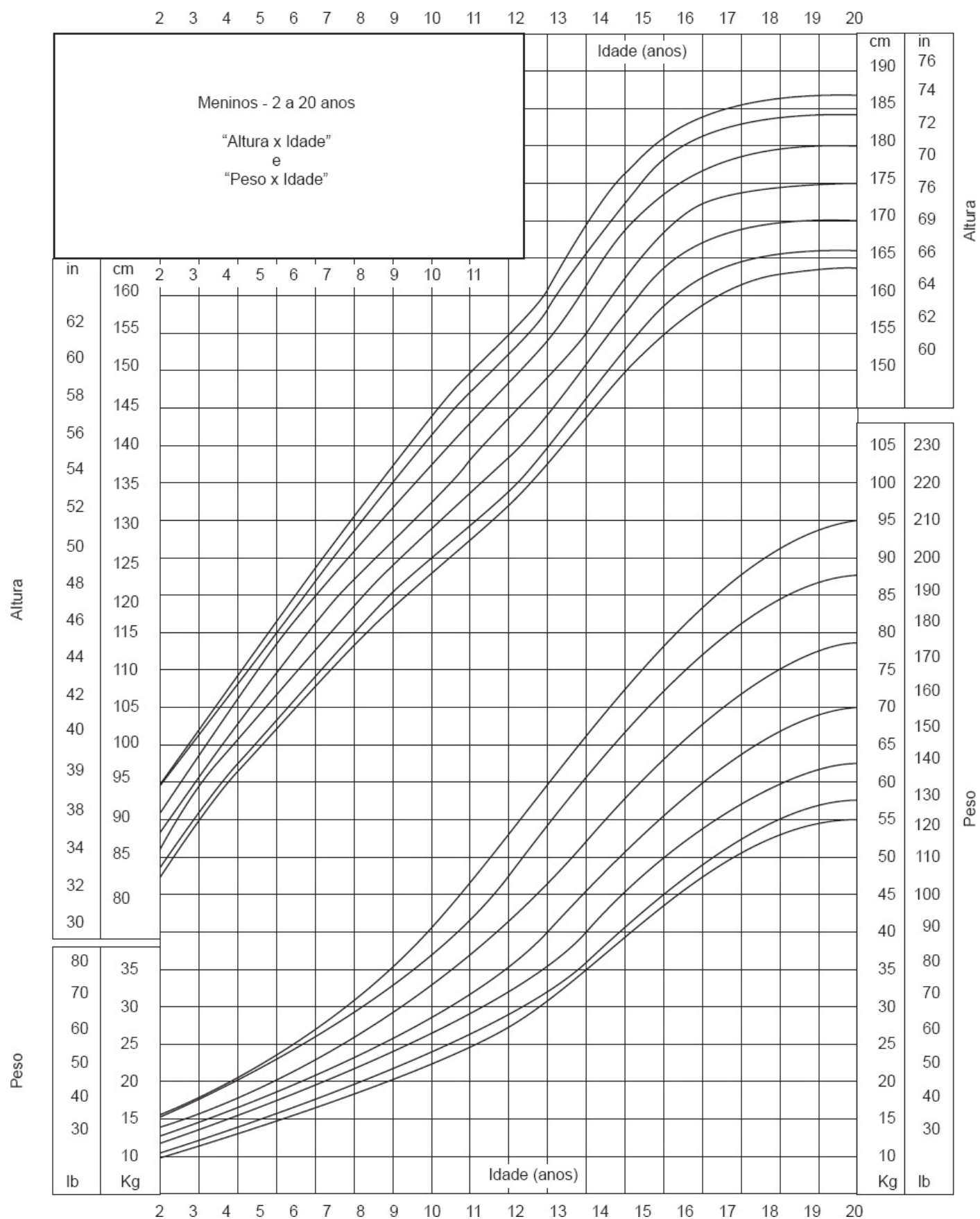



Figura 11.2 Gráfico de evolução de altura e peso conforme a idade para

meninos de 2 a 20 anos, segundo o CDC.

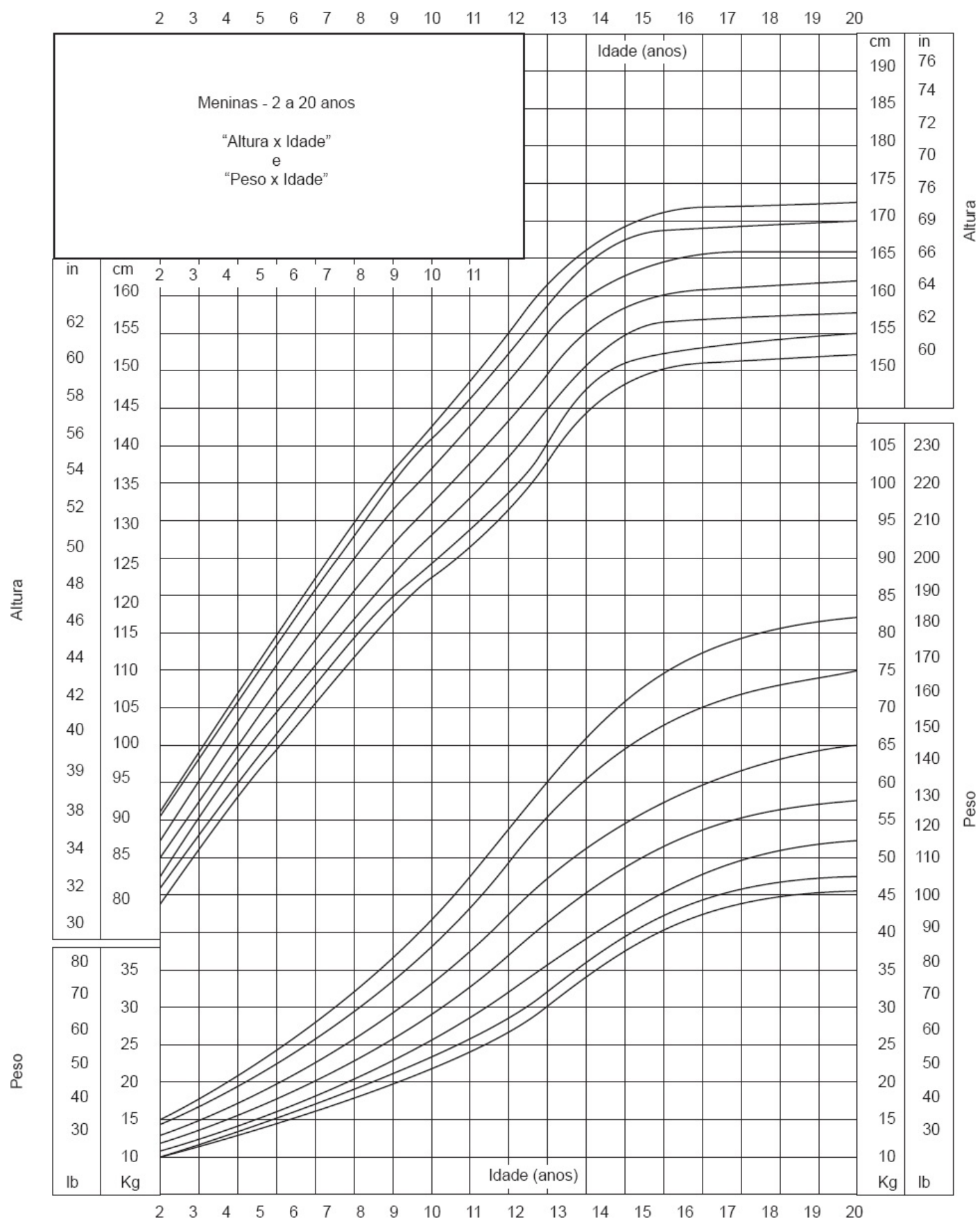



Figura 11.3 Gráfico de evolução de altura e peso conforme a idade para meninas de 2 a 20 anos, segundo o CDC.

12

Causas Importantes na Endocrinologia para Baixa Estatura

Introdução

A investigação de baixa estatura (BE) é um dos motivos mais comuns de consulta ao endocrinologista, no que se refere à avaliação de uma criança, apesar de alterações endócrinas serem, na verdade, causas etiológicas pouco frequentes dessa condição. As principais causas de BE na atualidade são:

- BE primária: cromossômica (síndrome de Turner, síndrome de Down), gênica [acondroplasia, hipocondroplasia, mutação do gene *SHOX* – também chamada de síndrome de Leri-Weil, síndrome de Laron, deficiência de fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), resistência ao IGF-1, síndrome de Silver Russel, síndrome de Noonan, entre várias outras síndromes genéticas]
- BE secundária: desnutrição, doença crônica, cardiopatia, pneumopatia, doença disabsortiva (doença inflamatória intestinal, doença celíaca), hepatopatia, anemias crônicas, nefropatia, acidose tubular renal, transtornos psicossociais e causas endócrinas, como: diabetes descompensado, hipotireoidismo, síndrome de Cushing, raquitismo, pseudo-hipoparatireoidismo, uso crônico de corticoides e deficiência de hormônio do crescimento (DGH)
- BE de mecanismo ainda não definido: retardo de crescimento intrauterino [RCIU; 10 das crianças com RCIU não atingem*catch up* ao longo da vida, que é um momento em que essas crianças geralmente apresentam maior velocidade de crescimento (VC) e conseguem então voltar ao seu canal familiar geralmente até os 3 anos de idade], BE idiopática
- Variantes do crescimento normal: BE familiar (genética), retardo constitucional de crescimento e desenvolvimento (RCCD).

A seguir, serão detalhadas algumas causas de BE que devem fazer parte do diagnóstico diferencial e tratamento da BE pelo endocrinologista.

Deficiência de hormônio do crescimento

Prevalência. 1: 3 a 10 mil crianças.

Etiologias. Mutações genéticas ou malformações hipotálamo-hipofisárias (causando DGH congênito), neoplasias, radioterapia selar, pós-operatório de cirurgia hipofisária, traumatismo cranioencefálico (TCE), transecção de haste hipotálamo-hipofisária, idiopática. Nos casos de DGH congênita, apenas 12% têm anormalidades estruturais na ressonância magnética (RM) hipotálamo-hipofisária, havendo um predomínio de etiologias genéticas ou idiopáticas nesses casos. As anormalidades mais comumente encontradas são ectopia de neuro-hipófise, perda do brilho espontâneo da neuro-hipófise, hipoplasia de adeno-hipófise e disgenesia da haste hipotálamo-hipofisária. Dependendo da causa genética para a DGH, alguns pacientes podem ter deficiência isolada de GH ou combinada com a deficiência de outros hormônios hipofisários, que devem ser sempre pesquisados. Já nos casos de DGH adquirida, a maioria dos pacientes tem causas estruturais identificadas na RM de hipófise.

Quadro clínico. A criança nasce com comprimento adequado para a idade gestacional (uma vez que não precisa de GH para crescimento intraútero), mas apresenta redução da VC de início pós-natal (mais evidenciado após os 2 anos de idade), cursando com quadro de BE proporcional de intensidade importante, com Z-escore menor que –3/–4, atraso de idade óssea (IO), voz aguda e infantil. A idade estatural é compatível com a IO, e a VC geralmente é cerca de metade do valor esperado para a idade. Dependendo da idade de início e da gravidade do quadro, pode cursar com hipoglicemias neonatais, icterícia neonatal prolongada à custa de hiperbilirrubinemia direta, micropênis, criptorquidia, hipoplasia de bolsa escrotal, obesidade truncal, aumento de pregas cutâneas, redução de musculatura, aparência facial infantil, proeminência da fronte, nariz em sela, atraso no fechamento das fontanelas, atraso na dentição, cabelos finos e esparsos.

Diagnóstico. GH baixo em dois testes de estímulo para secreção de GH (p. ex., teste da clonidina e teste da tolerância à insulina). O valor de referência depende de qual foi

a metodologia utilizada, considerando DGH, valores de GH menores de 10 ng/mℓ, se forem utilizados métodos policlonais, ou valores inferiores a 5 ng/mℓ, se for utilizada técnica monoclonal (o valor de referência depende da técnica utilizada, conforme explicado no Capítulo 11 – Crescimento Normal e Investigação de Baixa Estatura). Não esquecer de fazer *priming* com esteroides sexuais em crianças em estágio peripuberal antes dos testes de estímulo, visando a evitar os resultados falso-positivos.

Investigar nos casos diagnosticados. Consanguinidade (há algumas causas autossômicas recessivas para DGH), história familiar de DGH, antecedente de TC (inclusive trauma de parto, fórceps etc.), alterações visuais ou cefaleia (sugestivas de tumor hipofisário), deficiência de outros hormônios hipofisários e sinais e sintomas neurológicos.

Tratamento

Inicia-se o tratamento na infância, com 0,1 UI/kg/dia de GH recombinante humano subcutâneo 1 vez/dia (Tabela 12.1). O GH vem em ampolas contendo pó para diluição ou, dependendo da marca de GH recombinante utilizada, pode já vir diluído em uma caneta preenchida com a medicação. Cada 1 mg de GH equivale a 3 UI da medicação. Caso seja adquirida a apresentação em ampolas para diluição, o paciente deve aspirar o equivalente a 0,5 mℓ ou 1 mℓ do diluente (p. ex., equivalente a 50 ou 100 UI da seringa de insulina) e injetar este diluente dentro do frasco com o pó, solubilizando a solução. Então aspira-se a quantidade de líquido que estiver prescrita (usa-se a regra de três para aspirar o equivalente a 0,1 UI/kg) e guarda-se o restante na geladeira para ser usado no dia seguinte. Por exemplo, para uma criança de 30 kg, a dose aplicada deve ser de 3 UI. Neste caso, se for dissolvido o conteúdo de um frasco de 4 UI em 1 mℓ do diluente (100 UI da seringa de insulina), conclui-se que cada 25 UI da seringa de insulina equivalem a 1 UI de GH. Portanto, essa criança deve aspirar o equivalente a 75 UI da seringa de insulina da medicação já diluída (ou seja, 3 UI de GH) e aplicar 1 vez/dia, guardando-se o restante para a aplicação do dia seguinte.

Retorno trimestral para avaliar aderência, resposta (VC), efeitos colaterais, e para ajuste de dose conforme o peso da criança, que vai aumentando, é necessário. Avaliam-se, em cada consulta, peso, altura, estágio puberal e pressão arterial. Pelo menos anualmente avaliam-se IO, glicemia, lipídios, IGF-1, *IGF binding protein* 3 (IGFBP-3) e função tireoidiana. Eventualmente, avalia-se a função adrenal. Deve-se estar atento

para não deixar valores muito altos de IGF-1, uma vez que existe o receio de que esse tratamento possa aumentar o risco de neoplasias, resistência à insulina e diabetes melito tipo 2, e de complicações semelhantes àquelas que ocorrem em pacientes acromegálicos.

Quando a criança inicia a puberdade, aumenta-se a dose para 0,15 UI/kg/dia, para mimetizar a maior secreção de GH que ocorre nessa fase e o estirão puberal.

Interrompe-se o tratamento caso não haja aumento na VC em pelo menos 50% quando comparada à VC antes de iniciar o tratamento, ou quando ocorrer o fechamento das cartilagens epifisárias ou até VC < 2 cm/ano. O tratamento pode ser estendido um pouco além dessa idade, para otimizar o pico de massa óssea da criança, que ocorre ainda alguns anos depois do fechamento das cartilagens epifisárias.

Após 3 a 6 meses de tratamento interrompido, deve-se testar novamente o eixo somatotrófico para saber se o paciente continuou deficiente de GH na vida adulta ou não, uma vez que cerca de 25% dos casos de DGH na infância apresentam teste de estímulo normal na vida adulta, não se caracterizando mais como indivíduos com deficiência de GH. Isso acontece principalmente naqueles casos de DGH idiopática da infância. Indivíduos que tinham DGH na infância com alguma causa genética ou estrutural já confirmada responsável por essa alteração não precisam de novo teste na vida adulta, caso tenham um IGF-1 baixo após 1 mês da suspensão do tratamento com GH.

Tabela 12.1 Hormônios do crescimento recombinante disponíveis no mercado.

Genotropin® – Pfizer	
GenotropinPen 5,3 mg (caneta para refil) Dose mínima: 0,1 mg (1 clique) Dose máxima: 2 mg (20 cliques)	Cada clique da caneta = 0,1 mg = 0,3 UI Refil de 1 mℓ = 16 UI = 5,3 mg
GenotropinPen 12 mg (caneta para refil) Dose mínima: 0,2 mg (1 clique) Dose máxima: 4 mg (20 cliques)	Cada clique da caneta = 0,2 mg = 0,6 UI Refil de 1 mℓ = 36 UI = 12 mg
Genotropin Caneta preenchida 5,3 mg (16 UI) Caneta descartável Dose mínima: 0,1 mg (2 cliques)	Cada clique da caneta = 0,05 mg

Dose mínima: 0,1 mg (2 cliques) Dose máxima: 1,5 mg (30 cliques)	
Genotropin caneta preenchida 12 mg (36 UI) Caneta descartável Dose mínima: 0,30 mg (2 cliques) Dose máxima: 4,5 mg (30 cliques)	Cada clique da caneta = 0,15 mg
Norditropin® – NovoNordisk	
Norditropin FA 4 UI (1 mℓ solvente) Norditropin FA 12 UI (3 mℓ solvente)	Cada mℓ = 4 UI = 1,33 mg
Norditropin NordiLet 10 mg/1,5 mℓ (6,7 mg/mℓ) Caneta descartável Dose mínima: 0,13 mg (1 clique) Dose máxima: 3,87 mg (29 cliques)	Cada clique da caneta = 0,1333 mg
Norditropin NordiFlex 5 mg/1,5 mℓ (3,3 mg/mℓ) Dose mínima: 0,025 mg (1 clique) Dose máxima: 1,5 mg (60 cliques)	Cada clique da caneta = 0,025 mg
Norditropin NordiFlex 10 mg/1,5 mℓ (6,7 mg/mℓ) Dose mínima: 0,05 mg (1 clique) Dose máxima: 3 mg (60 cliques)	Cada clique da caneta = 0,05 mg
Norditropin NordiFlex 15 mg/1,5 mℓ (10 mg/mℓ) Dose mínima: 0,075 mg (1 clique) Dose máxima: 4,5 mg (60 cliques)	Cada clique da caneta = 0,075 mg
Hormotrop® – Bergamo	
Hormotrop AQ 4 UI (0,5 mℓ diluente) Hormotrop AQ 12 UI (1,5 mℓ diluente)	1 mℓ = 8 UI = 2,67 mg
Hormotrop FA 4 UI (1 mℓ diluente) Hormotrop FA 12 UI (2 mℓ diluente) Hormotrop FA 16 UI (2 mℓ diluente) Hormotrop FA 24 UI (2 mℓ diluente)	
Omnitrope® – Sandoz	
Omnitrope FA 5 mg/1,5 mℓ	1 mℓ = 3,3 mg
Omnitrope FA 10 mg/1,5 mℓ	1 mℓ = 6,7 mg

Saizen® – Merck-Serono	
Saizen FA 4 UI (1 mℓ diluente)	1 mℓ = 4 UI = 1,33 mg
Saizen ClickEasy 8 mg (refil) Após reconstituído, o refil deve ser colocado na caneta One Click para aplicação Observação: cada refil contém 8,8 mg (sobram 10% da amostra)	1 mℓ = 5,83 mg (17,5 UI)

FA: frasco-ampola.

Caso ocorra permanência da DGH na vida adulta e opte-se por manter o tratamento este é feito com dose fixa na vida adulta (e não dependente do peso), visando a manter o IGF-1 entre a média e o limite superior da normalidade para a faixa etária (ler mais sobre tratamento do DGH no adulto na Seção 4 – Neuroendocrinologia).

Os efeitos colaterais do tratamento com GH recombinante humano (rhGH) incluem edemas, artralgias, retenção hídrica, apneia do sono, cefaleia, hipertensão intracraniana com papiledema, cãibras, parestesias, túnel do carpo, nevos, ginecomastia, traços acromegaloides, reação inflamatória no local de aplicação, escoliose, hipertrofia de amígdalas e deslizamento da cabeça do fêmur. Devido ao maior grau de resistência à insulina promovido pelo GH, pode haver maior risco de hiperglicemia e síndrome metabólica. Há ainda muitos estudos não consensuais no que se refere ao maior risco de leucemias e linfomas nas crianças que fizeram uso de GH (não se sabe se o risco aumenta pelo uso do GH ou pelos próprios fatores de risco que essas crianças muitas vezes apresentam, como síndromes genéticas que por si sós já aumentam o risco desse tipo de neoplasia) e ao maior risco de recrudescência de tumores de sistema nervoso central (SNC) nas crianças operadas desses tumores que evoluíram com DGH e fizeram a reposição desse hormônio. Por isso, o GH somente pode ser prescrito às crianças com antecedente de neoplasia após a liberação do oncologista.

A resposta esperada com o tratamento com GH na criança com DGH é que a criança recupere totalmente seu canal de crescimento e volte para a curva familiar. A VC aumenta para cerca de 10 a 12 cm/ano no primeiro ano de tratamento, e 7 a 9 cm/ano no 2º e no 3º ano de tratamento. O tratamento com GH é seguro, e a resposta costuma ser muito boa nos casos de DGH. A resposta depende também de idade de

início do tratamento, fase puberal em que se encontra a criança (melhor resposta nas crianças pré-púberes), dose e tempo de uso, estatura-alvo, altura inicial da criança, VC no primeiro ano de tratamento, presença de isoformas de receptor GHR-d3 (que é a isoforma de receptor que melhor responde ao GH exógeno) – no entanto, não há teste disponível na prática clínica para avaliação da presença desta isoforma de receptor.

São causas da falta de resposta esperada ao tratamento: precária adesão ao tratamento, técnica incorreta de aplicação, diagnóstico errado (não há falta de GH), insensibilidade ao GH, presença de anticorpos anti-GH, hipotireoidismo, hipercortisolismo, presença de doenças crônicas intercorrentes associadas, radioterapia prévia da coluna e fechamento das cartilagens epifisárias pela IO avançada.

É aprovado no Brasil o tratamento com rhGH para, entre outros, os seguintes casos: deficiência de GH, síndrome de Turner, síndrome de Noonan, síndrome de Prader-Willi, crianças pequenas para a idade gestacional que não atingiram seu canal familiar depois de 2 anos de idade, crianças com BE por insuficiência renal crônica (pois se sabe que nessa situação ocorre resistência ao GH e ao IGF-1, o qual fica muito mais ligado às IGFBP e menos livre na circulação) e síndrome de Leri-Weil. Apesar da liberação da Food and Drug Administration (FDA) e de haver estudos que mostram um benefício pequeno no crescimento de crianças com BE idiopática em uso de GH, o Sistema Único de Saúde (SUS) não libera GH para o tratamento desses casos no Brasil. Nas situações em que a causa da BE não é a deficiência de GH, o tratamento é feito na infância com 0,15 UI/kg/dia de GH subcutâneo, e a resposta esperada depende da causa da BE, sendo desde um aumento de 8 a 10 cm a mais na estatura final, nos casos de Turner, até apenas aproximadamente 5 cm a mais, nos casos de BE idiopática.

Síndrome de Laron (insensibilidade ao hormônio do crescimento)

Etiologia. Causada geralmente por mutação no receptor de GH (GH-R) ou no gene da *STAT5b*, que causa síndrome de Laron associada à imunodeficiência grave e pneumopatia grave com pneumonias de repetição. Há atualmente mais de 60 tipos diferentes de mutações associadas ao quadro de resistência ao GH.

Quadro clínico. Na sua forma completa, cursa com criança nascida geralmente adequada para a idade gestacional (AIG) ou discretamente pequena, já que a ação do GH não é necessária para o crescimento intraútero, com queda na VC pós-natal cursando com BE grave (Z-escore < –3) com características faciais semelhantes às encontradas na DGH, cabelos finos, membros curtos, hipoglicemia neonatal, resistência à insulina e excesso de peso ao longo da vida, atraso de IO, retardo puberal, micropênis, quadro clínico muito semelhante à DGH, mas com valores de IGF-1 e IGFBP-3 baixos na vigência de um valor de GH elevado, o que levanta a suspeita de resistência ao GH.

Diagnóstico. Idealmente é feito por análise genética, que é muito pouco disponível. Deve ser suspeitado em casos investigados para DGH que mostraram, porém, aumento de GH e hiper-resposta de GH nos testes de estímulo. Então se deve realizar o teste de geração de IGF-1 e IGFBP-3 (administra-se GH 0,1 UI/kg, subcutâneo, à noite, por quatro noites seguidas, com dosagem de IGF-1 e IGFBP-3 no dia 0 e no dia 5 após as quatro injeções). Neste teste, não ocorre aumento do IGF-1 maior que 15 µg/ℓ e nem aumento do IGFBP-3 maior que 400 µg/ℓ. Atualmente existe um escore para pontuação de itens importantes no diagnóstico, tornando assim o diagnóstico dependente da pontuação desse escore:

- Escore para diagnóstico de insensibilidade completa ao GH. São necessários cinco pontos para o diagnóstico da síndrome:
  - Altura < –3 desvio padrão (DP)
  - Menor GH > 4 uU/ℓ
  - IGF-1 basal < –2DP
  - IGFBP-3 basal < –2 DP
  - Incremento de IGF-1 no teste de geração < 15 ng/mℓ
  - Incremento de IGFBP-3 no teste de geração < 0,4 mg/ℓ
  - GH ligado na GHBP (proteína de ligação ao GH) < 10%.

Tratamento. IGF-1 recombinante (80 a 120 µg/kg) em duas injeções subcutâneas diárias. Os resultados não são tão animadores como aqueles obtidos com o tratamento com GH nos casos deficientes, mas é o único tipo de tratamento disponível atualmente.

Deficiência ou resistência isolada ao fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1

Etiologia. Mutação no gene do IGF-1 ou do IGF-1R.

Quadro clínico. Crescimento intrauterino restrito (CIUR; BE de início pré-natal, pois o IGF-1 é extremamente importante para o crescimento intrauterino da criança), com importante déficit de crescimento pré e pós-natal que não responde a GH, microcefalia, surdez neurossensorial, retardo do desenvolvimento neuropsicomotor, retromicrognatia e face triangular.

Diagnóstico. IGF-1 baixo ou alto (depende se a mutação é no IGF-1 ou no seu receptor), GH normal ou alto e IGFBP-3 normal.

Tratamento. IGF-1 para os casos de deficiência de IGF-1, mas sem resultado nos casos de pacientes com resistência a este hormônio.

Hipotireoidismo

O hipotireoidismo grave é uma causa endócrina de BE, que cursa com VC muito baixa associada à criança com percentil de peso elevado, quando comparado ao seu percentil de estatura para a idade, e IO sempre atrasada.

Pode mimetizar DGH, pois no hipotireoidismo grave a criança não responde aos testes de estímulo ao GH. Por esse motivo, deve ser sempre excluído antes da realização desses tipos de teste.

Geralmente cursa com retardo puberal, apesar de haver descrição de casos com puberdade normal ou até precoce.

O tratamento com levotiroxina normaliza a VC e a criança volta ao seu canal familiar, caso tenha sido tratada a tempo. Em casos com demora muito grande para o início do tratamento, pode-se não conseguir recuperar toda a estatura geneticamente programada para aquela criança.

Hipercortisolismo

A síndrome de Cushing, endógena ou exógena pelo uso excessivo de glicocorticoides, além de inibir o eixo hipotálamo-hipofisário e, com isso, atrapalhar a síntese e

secreção do GH (podendo ser também uma causa de falso-positivo nos testes de estímulo de GH), interfere na ação do IGF-1 na placa de crescimento, reduzindo, dessa maneira, o crescimento da criança.

Cursa, assim como nos casos de hipotireoidismo, com crianças de estatura baixa, mas peso acima do esperado para a idade.

Pode vir acompanhada de outros sinais e sintomas de hipercortisolismo, como estrias violáceas, fragilidade capilar, hiperglicemia, hipertensão, alterações psiquiátricas, fragilidade óssea etc.

Deve ser tratada com a retirada do tumor produtor de glicocorticoide (ou de ACTH nos casos de doença de Cushing) ou tratamento com corticoides de meia-vida mais curta e pelo menor tempo possível nos casos de síndrome de Cushing exógena.

Diabetes melito

O diabetes melito descontrolado cursa com efeitos catabólicos (lipólise, proteólise, glicogenólise) e inibição do anabolismo, de modo a comprometer o crescimento linear da criança.

A hiperglicemia pelo diabetes melito mal controlado interfere na síntese hepática de IGF-1, sendo uma causa de aumento de GH com quedas de IGF-1, e, portanto, com prejuízo na ação desse hormônio. Além disso, deve-se investigar outras doenças autoimunes que podem estar associadas em pacientes com diabetes melito tipo 1 e também estar interferindo em seu crescimento, como hipotireoidismo e doença celíaca.

Portanto, deve-se sempre almejar o melhor controle glicêmico possível (assim como em qualquer outra doença crônica), visando a não comprometer o crescimento estatural da criança com diagnóstico de diabetes melito tipo 1.

Pseudo-hipoparatireoidismo e pseudo-pseudo-hipoparatireoidismo

O pseudo-hipoparatireoidismo é uma condição genética caracterizada pela resistência ao paratormônio (PTH), de modo que a criança tem quadro clínico de hipocalcemia e hiperfosfatemia, podendo haver consequências maléficas desse desequilíbrio

eletrolítico, como crises convulsivas, mas na vigência de PTH elevado.

Como achados fenotípicos, esses pacientes têm quadro clínico de BE associada ou não a outros achados conhecidos como osteodistrofia de Albright (ver Capítulo 36 – Hipoparatireoidismo, Pseudo-hipoparatireoidismo e Pseudo-pseudo-hipoparatireoidismo).

Alguns pacientes podem ter o quadro apenas fenotípico (osteodistrofia de Albright, que cursa com BE), sem o quadro eletrolítico de hipocalcemia e hiperfosfatemia. Nesses casos, denomina-se de pseudo-pseudo-hipoparatireoidismo.

Apesar de ser importantíssimo o controle eletrolítico do cálcio e do fósforo nos pacientes com pseudo-hipoparatireoidismo, o tratamento adequado não corrige a BE desses pacientes.

Raquitismo

A falta de vitamina D, mais comumente, por falta de exposição solar, baixa ingestão, disabsorção, uso de medicamentos anticonvulsivantes, hepatopatias ou nefropatias, ou, menos comumente, a falta de cálcio na dieta, podem cursar com quadro clínico de raquitismo, caracterizado pela BE associada a outros achados, como arqueamento das pernas, rosário raquítico, epífises alargadas, fraturas em galho verde.

Esses pacientes cursam com elevação dos níveis de fosfatase alcalina (FAL) e redução dos níveis séricos de cálcio e vitamina D. Mais raramente, o raquitismo pode ser em decorrência de níveis baixos de fósforo, em casos genéticos ou tumores produtores de fator de crescimento de fibroblasto 23 (FGF-23) que estimulam a fosfatúria na criança.

O tratamento com vitamina D, cálcio, calcitriol (ou fósforo, nos casos de raquitismo hipofosfatêmico e retirada dos tumores produtores de FGF-23) normaliza a VC da criança e melhora seu canal de crescimento, sendo esta melhora proporcional à precocidade e ao tempo de tratamento instituído.

Síndrome de Leri-Weil (mutação do gene SHOX)

Incidência. 1:2.000 a 4.000 nascidos vivos.

Etiologia. Doença autossômica dominante causada pela mutação do gene *SHOX*, que está presente na região pseudoautossômica do cromossomo sexual.

Quadro clínico. BE de início pós-natal, com manifestação discreta na infância e mais clara durante a puberdade, com encurtamento do segmento médio dos membros (antebraço e pernas). Dessa maneira, ocorre BE desproporcional, com relação SH/H (SH, altura sentada, e H, altura em pé) elevada. Há limitação de movimentação de cotovelo e punho e deformidade de Madelung no antebraço (luxação dorsal da porção distal da ulna).

Diagnóstico. Análise genética molecular do gene *SHOX*.

Tratamento. GH, 0,15 UI/kg/dia, traz benefício de aproximadamente 7 a 8 cm de crescimento na estatura final, conforme resultados de alguns estudos.

Acondroplasia e hipocondroplasia (displasias esqueléticas)

Etiologia. Doenças autossômicas dominantes, causada por mutação do gene *FGFR3*. Essa mutação faz com que a placa epifisária desses pacientes sofra maturação aberrante de condrócitos, hipocelularidade e desorganização estrutural.

Quadro clínico. BE de início pós-natal, com VC reduzida desde o nascimento, mas mais evidente após os 2 anos de idade. Encurtamento do segmento proximal dos membros (coxa e braço), causando BE intensa, desproporcional, de início precoce e acentuação com a idade. Causa ainda macrocefalia relativa, fronte proeminente, hipoplasia da face, acentuação de lordose lombar, mão pequena, braquidactilia, dedos sem diferença de tamanho, extensão incompleta do cotovelo e estreitamento do canal espinal e do espaço interapendicular.

Diagnóstico clínico. Confirmado pelo estudo da mutação genética.

Tratamento. O tratamento com GH nessa população não trouxe benefício tão importante na estatura final, além de promover crescimento principalmente vertebral e não nos membros, aumentando a desproporcionalidade corporal desses pacientes, e aumentou o risco de deslizamento vertebral. Portanto, atualmente, esse tratamento não está indicado para essa situação.

Retardo do crescimento intrauterino

A maioria das crianças que nascem PIG apresenta um*catch up growth* (período de aumento da VC, nos quais elas obtêm normalização do seu comprimento em até 2 a 3 anos de vida). Às vezes, os prematuros podem demorar um tempo maior, apenas atingindo um Z-escore normal com 4 anos de vida. No entanto, cerca de 10 a 15% dessas crianças não atingem seu canal familiar e permanecem com BE e Z-escore < –2, sem motivo definido para isso.

Algumas causas de CIUR com falha em obtenção da estatura normal após 2 anos de idade são a presença de síndromes genéticas, como a síndrome de Silver-Russel, que se caracteriza por nascimento de criança PIG, com fácies triangular, assimetria de extremidades e clinodactilia do quinto quirodáctilo. Alguns casos de síndrome de Turner também já podem nascer PIG, apesar de a maioria dos casos dessa síndrome evoluir com quadro de BE pós-natal.

Crianças que ficaram com BE após 2 anos de idade e nasceram PIG podem ser tratadas com hormônio do crescimento humano (hGH) 0,15 UI/kg/dia (tratamento aprovado pela FDA), com um benefício comprovado de cerca de até 10 a 15 cm na altura final, dependendo da idade de início de tratamento e do tempo de uso do hGH. O ideal é que essas crianças comecem a ser tratadas por volta dos 5 anos de idade. Devem ser monitoradas para risco de obesidade, resistência à insulina, síndrome metabólica e síndrome dos ovários policísticos (comprovadamente maior nessa população). Também há maior risco de adrenarca e puberdade precoces neste grupo de pacientes.

Síndrome de Noonan

É uma doença de causa genética (maioria dos casos causada pela mutação autossômica dominante do gene *PTPN11*, mas há casos descritos com mutações em genes da via RAS-MAPK, como os genes*KRAS*, *SOS1*, *RAF1*, *MEK* etc.). Sua incidência é de 1:1.000 a 5.000 nascidos vivos, acometendo igualmente ambos os sexos. Causa quadro clínico de BE associada a atraso puberal, retardo intelectual leve em até 50% dos casos e, em alguns casos, achados de criptorquidia e micropênis.

A BE é de início pós-natal e proporcionada.

Outros achados fenotípicos da doença são pescoço curto e alado, implantação baixa

e malformações das orelhas, ptose e hipertelorismo ocular, fácies triangular, palato ogival, malformações dentárias, micrognatia, encurtamento de quirodáctilos, hipertelorismo mamário, deformidades torácicas, cúbito valgo, cardiopatias congênitas (sendo a mais comum a estenose de artéria pulmonar, seguida de cardiomiopatia hipertrófica e defeitos do septo atrial), diáteses hemorrágicas e linfedema.

O diagnóstico é clínico, feito pela fácies sugestiva associada a critérios maiores ou menores sugestivos da doença, conforme o escore de van der Burgt (Tabela 12.2). A análise genética molecular pode ser feita para pesquisa de mutação nos genes citados anteriormente, mas esse tipo de análise não é amplamente disponível em todos os centros.

Apesar de não haver deficiência de GH nos testes de estímulo, o tratamento com 0,15 U/kg/dia de hGH subcutâneo pode ser feito e trazer para esses pacientes um benefício de até 10 a 15 cm a mais na estatura final.

Baixa estatura familiar (genética)

É a causa mais comum de BE em nosso meio.

Etiologia. Ainda não definida. Sabe-se que é genética, mas atualmente só se consegue explicar pouquíssimos genes que alteram a estatura, ainda faltando identificação de muitos genes responsáveis pelo potencial genético do indivíduo.

Quadro clínico. BE com desenvolvimento puberal adequado, IO compatível com a cronológica, VC normal e estatura compatível com o canal familiar.

Diagnóstico. Z-escore da altura menor que –2, mas com altura dentro do canal familiar (menos de 1,5 DP de diferença para sua estatura-alvo). Idade óssea, puberdade e eixos hormonais normais.

Tratamento. Não há indicação para uso de hGH nesta situação, mas pode-se tentar este tratamento *off label* (ou seja, um tratamento fora de indicação da bula) em casos de Z-escore muito baixo, sabendo-se que a resposta não costuma ser muito boa. É necessário discutir muito bem os riscos e benefícios com a família.

Tabela 12.2 Escore de van der Burgt para diagnóstico de sindrome de Noonan. Define-se o diagnóstico na presença de fácies típica associada a um

critério maior ou a dois critérios menores, ou na presença de fáscies sugestiva associada a dois critérios maiores ou a três critérios menores.

Características clínicas	Critérios maiores	Critérios menores
Fáscies	Típica	Sugestiva
Comprometimento cardíaco	Estenose de válvula pulmonar ou alteração típica no eletrocardiograma	Outro comprometimento cardíaco
Altura	Menor que o terceiro percentil	Menor que o décimo percentil
Tórax	*Pectus escavatum* ou *carinatum*	Alargamento de tórax
História familiar	Parente de primeiro grau com diagnóstico definido	Parente de primeiro grau com diagnóstico sugestivo
Outros achados	Retardo mental Criptorquidia Displasia linfática	Algum dos três anteriores

Retardo constitucional do crescimento e desenvolvimento

É a causa mais comum de BE em homens, pouco comum em mulheres (mulheres geralmente têm mais puberdade precoce, e homens geralmente têm mais puberdade atrasada). Geralmente há história familiar positiva de RCCD.

Quadro clínico. Criança que passa toda sua infância crescendo com VC pré-puberal normal, mas sempre seguindo um percentil de estatura menor que o esperado para o seu potencial genético. Quando chega à idade da puberdade, como há atraso para iniciar o estirão puberal, a criança cai para percentis ainda menores de estatura, mantendo um Z da altura < –2 e longe do seu canal familiar. A IO é atrasada 2 anos ou mais, e a puberdade é atrasada. A idade estatural é compatível com a IO, e não com a cronológica. Quando a estatura é avaliada para a IO, fica dentro do canal familiar (ou

seja, a estatura final prevista pelo método de Bayley e Pinneau é compatível com a estatura-alvo). Todo o desenvolvimento ocorre baseado na IO, que está atrasada. A previsão de altura pela tabela de Bayley e Pinneau, presente no Capítulo 11, é normal. A criança entra na puberdade um pouco mais tarde, e então tem o estirão normalmente, atingindo seu canal familiar mais tarde que as outras crianças da mesma idade. Tem ótimo prognóstico em termos de altura.

Diagnóstico. Suspeitado conforme o quadro clínico, e confirmado retrospectivamente avaliando-se a evolução da criança. Caso haja suspeita de DGH nessas crianças e opte-se pela realização de teste de estímulo de GH, deve-se lembrar sempre de fazer o *priming* com esteroides sexuais, visando evitar os falso-positivos.

Tratamento. Pode ser de conduta expectante ou tenta-se iniciar a puberdade, caso a criança esteja muito incomodada com o seu atraso puberal. A puberdade, uma vez iniciada, promove estirão do crescimento, de modo que a criança acelerará o seu ganho de altura final. Como induzir a puberdade:

- Nos meninos (se acima de 14 anos, ainda não púberes): testosterona 50 mg intramuscular uma vez ao mês por 4 a 6 meses até o próprio organismo iniciar a produção autônoma da testosterona. A resposta geralmente é muito boa, com crescimento de até 10 cm no primeiro ano, além de aumento testicular e níveis séricos púberes de testosterona cerca de 1 ano após o tratamento
- Nas meninas (se acima de 13 anos, ainda não púberes): inicia-se estrógeno dose bai (estrogênios equinos conjugados 0,07 a 0,15 mg, via oral, 1 vez/dia) até o próprio organismo desencadear a puberdade e a produção autônoma de estradiol.

Baixa estatura idiopática

A etiologia é desconhecida na baixa estatura idiopática (BEI).

Inclui as crianças que nasceram AIG, saudáveis, sem doenças crônicas, com boa nutrição, bom aspecto social, secreção de GH adequada, que apresentam quadro clínico de BE, fora do canal familiar, puberdade e IO normais. Inclui as crianças com Z de altura menor que –2 na ausência de achado de qualquer patologia que explique a BE, após avaliação completa por endocrinologista, incluindo testes de estímulo de secreção de GH.

O prognóstico é ruim.

O tratamento com hGH é aprovado para essas situações (FDA aprovou em 2003 uso de hGH para crianças com BEI e Z-escore < –2,25) e pode ser tentado (0,1 UI/kg/dia), principalmente em casos de Z-escore muito baixo, abaixo de –3. Mas resposta é ruim, em média de 3,5 a 7,5 cm de ganho de estatura final após 4 a 7 anos de tratamento (aproximadamente 1 cm a mais por ano de tratamento). Com um custo de 20 mil euros para cada 1 cm ganho. Idealmente, deve-se iniciar o tratamento por volta dos 5 anos de idade para obtenção de melhores resultados. No Brasil, o SUS não libera G gratuitamente para tratamento desses casos.

A resposta no primeiro ano de tratamento é um bom preditor. Caso não haja resposta com aumento de VC em pelo menos 3 cm/ano no primeiro ano (ou aumento em pelo menos 50% na VC do ano anterior), provavelmente a resposta ao restante do tratamento também deverá ser bastante precária e, portanto, a continuidade do uso de hGH deve ser desencorajada.

Os critérios de boa resposta ao GH são: incremento absoluto de 3 cm/ano na V (ou de 50% na VC do ano anterior), aumento de 1 DP na VC e incremento do Z d altura em pelo menos 0,3 a 0,5 no primeiro ano.

Sugestões de leitura

Clayton PE et al. Consensus statement: management of the child born small for gestational age through to adulthood: A consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Researc Society. *JCEM*. 2007;92(3):804-10.

Cohen P et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature. 2007 IS Consensus Workshop participants. *JCEM*. 2008;93:4210-7.

Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Normal and aberrant growth. In: Melmed S, Polonsky Larsen PR, Kronenberg HM.*Williams textbook of endocrinology*. 12.ed. Philadelphia: Saunders; 2011. p. 935-1053.

Saad M, Maciel R, Mendonça B. Crescimento normal e baixa estatura. In: SAAD M, Maciel R, Mendonça *Endocrinologia*. São Paulo: Atheneu; 2007.

Vilar L. Investigação da criança com baixa estatura. In: Vilar L. *Endocrinologia clínica*. 4.ed. São Paulo: Guanabara Koogan; 2009.

13

Puberdade Normal e Puberdade Precoce

Definição

A puberdade é o período de transição entre a infância e a vida adulta, caracterizada por desenvolvimento gonadal (ovários e testículos), aparecimento dos caracteres sexuais secundários, aquisição das funções reprodutivas e modificações psicológicas.

O início da puberdade é influenciado por fatores genéticos (idade da menarca materna e início da puberdade paterna), raciais, ambientais, sociais, além da tendência secular.

Puberdade normal

Menino

A puberdade normal do menino inicia-se entre 9 e 14 anos. Seu primeiro sinal é o aumento testicular, atingindo 2,5 cm de diâmetro (equivalente a 4 cm^3 de volume). Com este tamanho, os testículos passam a ser considerados G2 pela classificação de Tanner (Tabela 13.1).

Sequencialmente, ocorre a pubarca, caracterizada pelo aparecimento de pelos axilares e pubianos. Nos meninos, a pubarca depende mais da produção de andrógenos testiculares, enquanto nas meninas é dependente das adrenais. O aumento de andrógenos adrenais é conhecido como adrenarca e ocorre independentemente da maturação hipotálamo-hipófise-gonadal (gonadarca). Geralmente, a pubarca surge depois que os testículos atingiram cerca de 8 a 10 cm^3 (ou seja, estádio G3 de Tanner).

O estirão de crescimento no sexo masculino ocorre no final da puberdade, quando o menino já se encontra no estádio G3/G4 de Tanner. Nesse momento, os valores de testosterona, comumente, estão acima de 100 mg/mℓ e a idade óssea encontra-se entre

13 e 15 anos. As cartilagens epifisárias se fecham após 1 a 2 anos do final do estirão puberal, ou seja, o crescimento acaba aos 18 anos de idade óssea (IO) aproximadamente no menino.

Tabela 13.1 Estadiamento de Tanner no menino.

Estádio	Gônadas (G)
G1	Testículos < 2,5 cm de diâmetro (< 4 cm^3 de volume) – pré-púberes
G2	Testículos > 2,5 cm de diâmetro (> 4 cm^3 de volume). Pele da bolsa escrotal se torna fina, avermelhada e pregueada
G3	Crescimento do pênis, principalmente em comprimento. Testículos > 3,5 cm de diâmetro (> 8 cm^3 de volume)
G4	Crescimento do pênis em largura e desenvolvimento da glande. Testículos > 4,5 cm de diâmetro (> 12 cm^3 de volume). Bolsa testicular mais pigmentada
G5	Genitália adulta e testículos > 5 cm de diâmetro (> 15 cm^3 de volume)
Estádio	**Pelos (P)**
P1	Ausência de pilificação genital
P2	Pelos lisos, finos e discretamente pigmentados na base do pênis
P3	Pelos mais grossos, mais pigmentados e encaracolados, em direção à sínfise púbica
P4	Pelos com padrão adulto, sobre toda a área pubiana
P5	Pelos atingindo a face interna da coxa, com padrão adulto

Menina

A puberdade normal da menina inicia-se entre os 8 e 13 anos. Seu primeiro sinal é o aumento na velocidade de crescimento (VC), após o qual aparece a telarca (M2 da classificação de Tanner – Tabela 13.2 e Figura 13.1).

Tabela 13.2 Estadiamento de Tanner na menina.

Estádio	Mamas (M)
M1	Ausência de broto mamário
M2	Broto mamário subareolar, aumento da aréola
M3	Broto mamário que ultrapassa os limites da aréola, mas ainda não há separação dos contornos
M4	Forma-se um duplo contorno (um monte areolar separado de um monte glandular)
M5	Mama adulta. Recessão da aréola para o contorno da mama
Estádio	**Pelos (P)**
P1	Ausência de pilificação genital
P2	Pelos lisos, finos e discretamente pigmentados sobre os grandes lábios
P3	Pelos mais grossos, mais pigmentados e encaracolados, em direção à sínfise púbica
P4	Pelos terminais, sobre toda a área pubiana
P5	Pelos atingindo a face interna da coxa, com padrão adulto

Posteriormente, ocorre a adrenarca, dependente de andrógenos adrenais, com aparecimento de pelos pubianos, axilares, oleosidade da pele, acne e odor axilar.

Por último, ocorre a menarca (em torno de 12 anos), que marca o fim da puberdade e do estirão de crescimento. Depois da menarca, a menina ainda cresce por 1 a 2 anos, mas em velocidade reduzida, e as cartilagens epifisárias se fecham por volta dos 16 anos de IO.

Secreção hormonal durante a puberdade normal

Inicialmente, há um aumento na secreção pulsátil do hormônio liberador de

gonadotrofina (GnRH) hipotalâmico. Este hormônio se liga ao seu receptor hipofisário nos gonadotrofos e, quando é liberado em pulsos, estimula os gonadotrofos a secretarem as gonadotrofinas, o hormônio luteinizante (LH) e o hormônio folículo-estimulante (FSH) também de forma pulsátil.

- Fatores que estimulam o GnRH: glutamato, norepinefrina, dopamina, serotonina e leptina

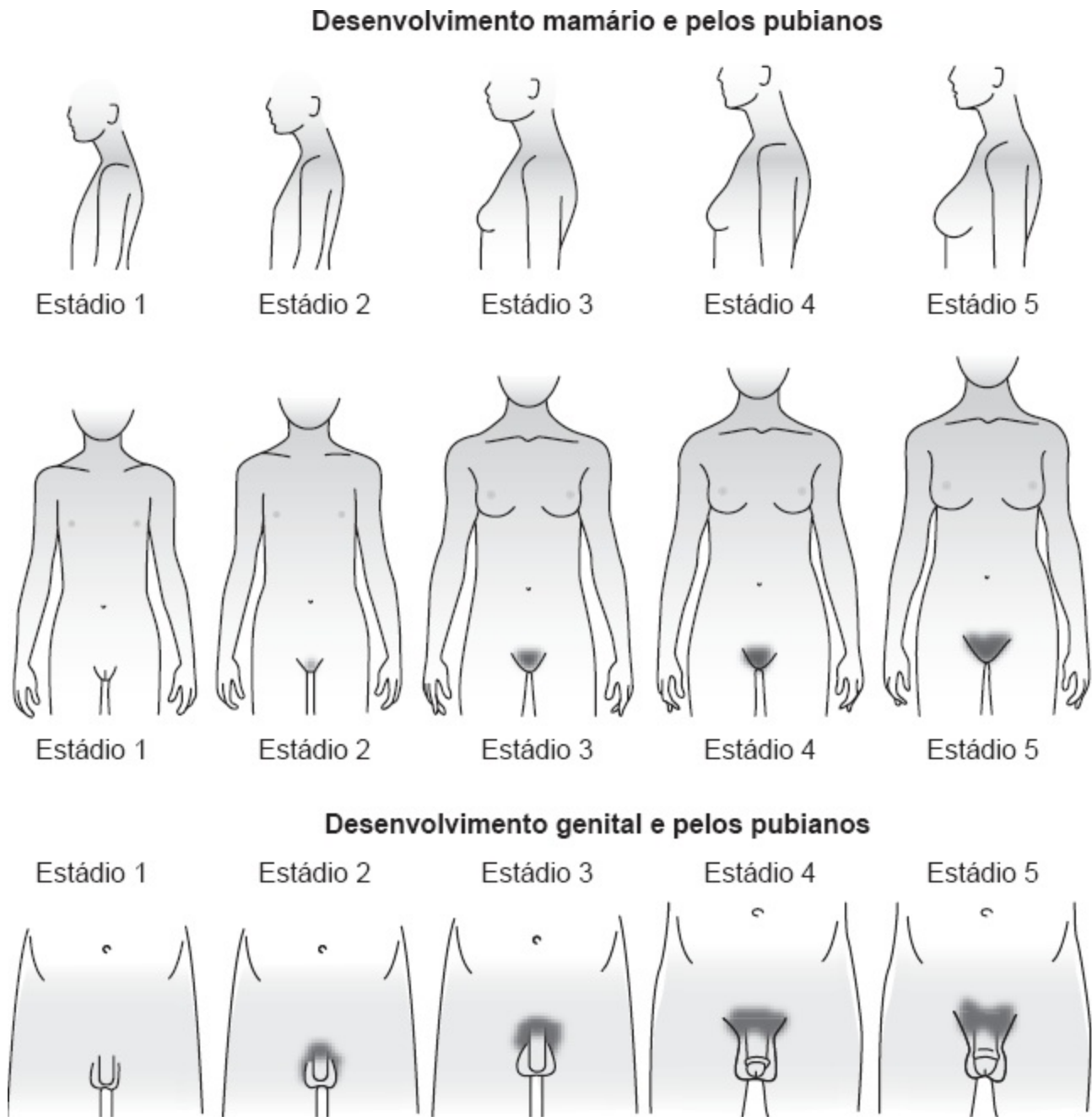



Figura 13.1 Estadiamento puberal. Critérios de Marshall-Tanner.

- Fatores que inibem o GnRH: opioides, ácido gama-aminobutírico (GABA), peptídio intestinal vasoativo (VIP), hormônio liberador de corticotrofina (CRH), melatonina e prolactina.

Ações do hormônio luteinizante

- Na menina: o LH ativa o LH-r (LH-receptor) nas células da teca ovariana, estimulan a captação de colesterol por essa camada, promovendo o início da esteroidogênese gonadal e da produção de progesterona e de andrógenos ovarianos (que depois vão ser aromatizados a estrógenos na camada granulosa dos ovários, por estímulo do FSH)
- No menino: o LH ativa o LH-r nas células de Leydig do testículo (correspondem a 20% do volume testicular), estimulando a esteroidogênese gonadal e a produção de andrógenos testiculares, principalmente a testosterona. A maior parte da testosterona no sexo masculino é de produção testicular (95%), sendo apenas 5% de produção adrenal. Sua maior parte circula ligada a proteínas [54% à albumina e 44% à globulina ligadora do hormônio sexual (SHBG)], e apenas 2 a 3% circula de forma livre. Perifericamente, esta testosterona será convertida pela enzima 5-alfa-redutase tecidual em de-hidrotestosterona (DHT) – 80% da DHT é produzida na periferia, sendo apenas 20% produzida dentro dos próprios testículos. Uma parte da testosterona também é aromatizada perifericamente em estradiol.

Ações do hormônio folículo-estimulante

- Na menina: o FSH ativa o FSH-r (FSH-receptor) nas células da camada granulosa d ovários, estimulando a formação de folículos e a aromatização dos andrógenos ovarianos provenientes da teca em estrógenos
- No menino: o FSH ativa o FSH-r das células de Sertoli testiculares, estimulando a espermatogênese, a formação dos túbulos seminíferos (que compõem 80 a 90% do volume testicular), a produção de inibina A e B (que fazem *feedback* negativo com a hipófise, inibindo a produção de FSH) e de ativina (que faz *feedback* positivo e estimula a secreção de mais FSH).

Puberdade precoce

A puberdade precoce (PP) é definida pelo aparecimento dos caracteres sexuais secundários antes dos 8 anos nas meninas (um critério adicional é menarca antes dos 9 anos) e antes dos 9 anos nos meninos.

Classificação

- Variantes do desenvolvimento puberal normal:
  - Telarca precoce isolada
  - Pubarca precoce isolada
  - Sangramento pré-puberal isolado (pode ter causa hormonal ou não hormonal)
- Puberdade precoce:
  - Central ou dependente de gonadotrofinas (PPDG)
  - Periférica ou independente de gonadotrofinas (PPIG).

Avaliação clínica

Anamnese. Questionar quando iniciaram os caracteres sexuais, ordem de aparecimento, velocidade de progressão, uso de medicamentos ou cremes que contenham esteroides sexuais, histórico de traumatismo cranioencefálico (TCE), infecções, doenças ou inflamações de sistema nervoso central (SNC), convulsões, sinais ou sintomas neurológicos, cirurgia ou radioterapia de SNC e antecedente de puberdade precoce em familiares.

Exame físico completo. Estadiamento de Tanner, tamanho e consistência testicular, pele da bolsa escrotal, comprimento e Z-score do pênis, pilificação pubiana, mamas, peso, altura, idade estatural, gráfico de crescimento, VC, acne, oleosidade de pele e cabelo, odor e pelos axilares, desenvolvimento muscular, palpação abdominal (avaliar a presença de massas em abdome ou pelve), lesões cutâneas com manchas café com leite sugestivas de McCune Albright (MCA), neurofibromas etc.

Avaliação laboratorial:

- LH, FSH, estrogênio (nas meninas) e testosterona (nos meninos). Uma menina com PPDG pode apresentar estrógeno em valor púbere (> 20 pg/mℓ) ou não. Já um menino com PPDG possui testosterona sempre em valores púberes (> 14 ng/dℓ), nunca baixos. Os valores de LH basal podem ser púberes > 0,6 U/ℓ (IFMA, método imunofluorométrico) ou > 0,2 U/ℓ (ICMA, método quimioluminescência). A

dosagem de FSH basal ou após estímulo com GnRH não é útil para o diagnóstico de PPDG; porém, quando seus valores estão baixos ou suprimidos, sugerem o diagnóstico de puberdade precoce de origem periférica

- Se LH basal < 0,6 UI/ℓ (IFMA) ou < 0,2 UI/ℓ (ICMA), deve-se pedir o teste de estímulo com GnRH, podendo ser realizado de duas maneiras:
  - GnRH 100 µg IV (coleta de LH nos tempos –30, 0, 15, 30, 45, 60, 90 min). O pico de LH > 6,9 UI/ℓ (IFMA) em meninas ou > 9,6 UI/ℓ (IFMA) em meninos ou > 5 UI/ℓ (ICMA) em ambos os sexos, confirma ativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG), sugerindo puberdade precoce central ou dependente de gonadotrofinas
  - Luprolida *depot* 3,75 mg, intramuscular (IM) ou algum outro análogo de GnRH de depósito, com coleta de dosagem de LH e FSH 2 h após a aplicação. Um valor de LH > 10 UI/ℓ (IFMA) em ambos os sexos indica que o eixo HHG está ativado
  - Pacientes com PPIG apresentam valores de LH e FSH baixos, mesmo nos testes de estímulo.
- Hormônio tireoestimulante (TSH), tiroxina (T4) livre: hipotireoidismo grave com TSH muito elevado pode estimular o receptor de FSH pela similaridade entre esses hormônios (todos têm a mesma subunidade alfa), causando uma PPIG (LH e FSH suprimidos) com gônadas aumentadas, conhecida como síndrome de Van Wyk e Grumbach
- Gonadotrofina coriônica humana (hCG): tumores produtores de hCG podem estimular o receptor de FSH pelo mesmo mimetismo molecular descrito anteriormente para o TSH, causando PPIG com gônadas aumentadas
- Andrógenos adrenais em caso de sinais de hiperandrogenismo ou virilização – de-hidroepiandrosterona (DHEA), sulfato de DHEA (s-DHEA), androstenediona, 17-OH-progesterona, composto S
- Excluir hiperplasia adrenal congênita (HAC) não clássica (teste da cortrosina) em casos suspeitos com hiperandrogenismo. Principalmente em casos em que a primeira manifestação é a pubarca, e não a telarca

Avaliação de exames de imagem:

- Radiografia de mãos e punhos da mão não dominante para idade óssea

- Ultrassonografia (USG) pélvica: avaliar dimensões ovarianas e uterinas, presença de cistos, neoplasias e espessamento endometrial:
    - Ovário pré-púbere: < 1 a 1,5 cm^3. A presença de cistos pode ocorrer, mas se houver mais de seis cistos com menos de 1 cm sugere PPDG. Cistos acima de 1 cm podem ser a origem da produção hormonal, como em síndrome de Mc Cune-Albright ou cistos ovarianos autônomos
    - Útero pré-púbere: < 3,4 cm de comprimento no maior eixo, menor que 3 cm^3 de volume
- USG ou tomografia computadorizada (TC) de abdome e pelve, se houver suspeita de tumor adrenal
- USG testicular na suspeita de tumor testicular
- TC de tórax na suspeita de tumor de mediastino
- Ressonância magnética (RM) de região hipotálamo-hipofisária: idealmente, deve ser feita em todas as crianças com diagnóstico de puberdade precoce central para excluir causas centrais, principalmente nos meninos, onde 50% apresentam causas orgânicas. Nas meninas, alguns advogam só realizar se tiverem menos de 6 anos, já que acima desta idade a grande maioria será de causa idiopática.

Condutas na puberdade precoce

Telarca precoce isolada

Consiste no aumento uni ou bilateral das mamas em idade inferior a 8 anos, isolado, não acompanhado de aumento de VC, pubarca, menarca, avanço de idade óssea ou qualquer outro sinal de puberdade verdadeira. É a forma mais comum de precocidade sexual. É benigna, autolimitada, tem ótimo prognóstico, não compromete a estatura final e nem a idade da menarca. Muitas vezes, as mamas podem regredir espontaneamente e voltar a crescer só na fase puberal, ou permanecem estáveis até a puberdade, quando então se desenvolvem completamente. A fisiopatologia ainda não está esclarecida.

Laboratorialmente, o valor de estrógeno, progesterona, LH e FSH são todos pré-púberes. Não há ativação do eixo gonadal. O LH basal é menor que 0,6 UIℓ (IFMA) e menor que 0,2 UI/ℓ (ICMA) e, se for feito teste de estímulo com GnRH, o pico de LH será menor que 6,9 UI/ℓ (IFMA), e menor que 5 UIℓ (ICMA). O teste do GnRH é geralmente desnecessário nesses casos, exceto quando há dúvida diagnóstica com

puberdade precoce central. Nessa situação, tem-se um caráter progressivo da telarca e aparecimento de outros caracteres sexuais secundários. Os tamanhos ovariano e uterino são pré-púberes à USG.

Na telarca precoce isolada, deve-se orientar os pais e a criança sobre a benignidade do quadro e a necessidade apenas de seguimento clínico, sem necessidade de uso de medicações. Deve-se realizar a avaliação clínica periódica da criança, visto que 13% das telarcas precoces podem evoluir para puberdade precoce.

Pubarca precoce isolada

Consiste no aparecimento de pelos pubianos e/ou axilares antes dos 8 anos nas meninas ou 9 anos nos meninos. O termo adrenarca precoce é utilizado para definir a elevação precoce dos andrógenos adrenais, resultando na pubarca precoce. Pode estar associado a alguns outros sinais de elevação de andrógenos, como acne, oleosidade da pele, odor axilar e odor corporal.

Pode ocorrer aumento da velocidade de crescimento e de avanço de IO em até 2 anos, mas sem progressão de outros sinais da puberdade. Pode ou não afetar um pouco a estatura final.

Laboratorialmente, é necessário que se faça um teste da cortrosina para excluir HAC forma não clássica. O eixo HHG está inativado – LH, FSH, estradiol (E2), pré-púberes. Já os andrógenos adrenais podem estar elevados em 50% dos casos (s-DHEA, DHEA, androstenediona, 17-hidroxiprogesterona).

A fisiopatologia parece ser o aumento de andrógenos adrenais, por uma maturação precoce da camada reticulada da adrenal. Dentro da adrenal, algumas enzimas são constitucionalmente ativas, como a 17-hidroxilase. No entanto, a 17,20-liase geralmente fica quiescente durante a infância, e geralmente só se ativa em um determinado momento da vida (adrenarca), de modo que as adrenais passam a produzir andrógenos adrenais. Na pubarca precoce isolada, a 17,20-liase começa a funcionar precocemente, e então a camada reticulada da adrenal se ativa, iniciando a produção de hormônios androgênicos capazes de promover a pilificação. Nas meninas, para que ocorra o surgimento de pelos, geralmente é necessária a presença de um pouco de estrógeno, por isso, às vezes meninas hipogonádicas só desenvolvem pilificação após o início da terapia de reposição hormonal – RH). Uma vez nascidos, os pelos não precisam mais

de estrogênio para se manter, por isso, a inibição do eixo HHG em casos de puberdade precoce central com GnRH não provoca queda dos pelos.

A conduta na pubarca precoce isolada deve ser expectante, apenas seguimento clínico.

Sangramento vaginal pré-puberal isolado

Caracteriza-se por sangramento vaginal em meninas menores de 9 anos, sem caráter cíclico, sem outros sinais puberais, sem aumento de VC, sem telarca, sem pubarca, sem avanço de IO e sem anormalidades genitais. O sangramento vaginal pré-puberal isolado pode ser decorrente de causas hormonais, como cistos ovarianos autônomos, ou de causas não hormonais, e nesses casos é sempre necessário excluir manipulação genital e abuso sexual.

Laboratorialmente, o eixo HHG está bloqueado (LH, FSH e E2 são pré-púberes).

O prognóstico é bom, pois geralmente os sangramentos vaginais param espontaneamente por alguns anos e depois a puberdade normal é retomada na idade certa, e completada pelo início dos ciclos menstruais regulares no final do desenvolvimento puberal.

Puberdade precoce dependente de gonadotrofinas ou central

A PPDG mimetiza a puberdade normal, ocorrendo com a mesma progressão de uma puberdade normal. Nas meninas, inicia-se com aumento de VC, seguida da telarca, pubarca, e por último menarca, associada ao avanço de idade óssea. Nos meninos, inicia-se com aumento do volume testicular, seguido de pubarca, e, por fim, o estirão de crescimento associado ao avanço de idade óssea. Ocorre antes dos 8 anos nas meninas e antes dos 9 anos nos meninos. Laboratorialmente, ocorre elevação dos esteroides sexuais (estrógenos nas meninas, testosterona nos meninos) com LH basal > 0,6 UI/ℓ (IFMA) ou > 0,2 U/ℓ (ICMA). O pico do LH após estímulo com GnRH 100 µg IV é 6,9 UI/ℓ nas meninas e > 9,6 UI/ℓ nos meninos (IFMA) ou > 5 U/ℓ (ICMA) em ambos os sexos. Deve ser sempre realizada RM da região hipotálamo-hipofisária nesses casos, para excluir causas orgânicas de puberdade precoce central.

A PPDG é mais comum no sexo feminino que no sexo masculino. Nesses casos, a puberdade precoce é sempre isossexual. A criança começa a crescer de maneira

acelerada e a se desenvolver mais rapidamente que seus colegas da mesma idade, tornando-se geralmente o mais alto da turma, mas, se não for tratado de maneira adequada, as epífises ósseas se fecham rapidamente e o crescimento cessa antes do esperado, cursando com baixa estatura na vida adulta.

Causas (Tabela 13.3)

- Idiopática: 70 a 98% dos casos em meninas
- Familial: mutação inativadora no gene *MKRN3* que possui um papel supressor no início da puberdade. A herança é autossômica dominante de transmissão paterna, visto que o alelo materno é silenciado (*imprinting* materno)
- Alterações de SNC: hamartomas hipotalâmicos, tumor de SNC, malformaçõe congênitas, infecções ou processos inflamatórios de SNC, radioterapia selar, TCE asfixia perinatal). No sexo masculino, as anomalias neurológicas são responsáveis por 2/3 dos casos de puberdade precoce, e os tumores do SNC representam aproximadamente 50% dos casos

Tabela 13.3 Causa de puberdade precoce central.

Sem anomalias do sistema nervoso central
Idiopática
Genética:
• Mutações ativadoras no *KISS1R* e *KISS1*
• Mutações inativadoras no *MKRN3*
• Anormalidades cromossômicas
Secundária à exposição prévia aos esteroides sexuais:
• Imigração e adoção internacional (fatores ambientais)
• Puberdade precoce periférica
Desreguladores endócrinos
Com anomalias do sistema nervoso central (orgânica)

Hamartoma hipotalâmico
Malformações congênitas: cisto aracnóideo, mielomeningocele
Tumores: astrocitomas, gliomas, pinealomas, disgerminomas não secretores de hCG, meningeomas
Infecções
Radiação
Trauma

Fonte: Macedo DB *et al*., 2014.

- Exposição prévia a esteroides sexuais por longos períodos pode levar à maturação prematura do eixo HHG (p.ex., por tratamento tardio de HAC virilizante, ou de tumores secretores de esteroides sexuais, ou de testotoxicose, ou por McCune-Albright etc.).

O hamartoma hipotalâmico é uma malformação congênita, não neoplásica, constituída de tecido hipotalâmico ectópico na base do cérebro, no assoalho do terceiro ventrículo. O hamartoma hipotalâmico contém neurônios secretores de GnRH ou fatores estimuladores da secreção de GnRH. Pode ser assintomático, apresentar apenas manifestações neurológicas ou levar à puberdade precoce central associada ou não a sintomas neurológicos.

O quadro clínico é caracterizado pelo desenvolvimento sexual muito precoce (geralmente antes dos 4 anos) e pode vir associado a epilepsias focais, generalizadas ou gelásticas (crises de risos imotivadas).

O diagnóstico é confirmado por RM da região hipotálamo hipofisária, onde se encontra uma imagem típica: massa isointensa, entre o infundíbulo e os corpos mamilares, sem realce após o contraste. Tipicamente não ocorre crescimento da massa. Caso haja crescimento, deve-se avaliar diagnósticos diferenciais (Figura 13.2).

O tratamento é clínico, conforme o quadro clínico apresentado (envolvendo o uso de agonistas de GnRH para os casos apresentados com PPDG, ou o uso de

anticonvulsivante, para os casos apresentados com epilepsia). Raramente, indica-se cirurgia, exceto em casos de massas volumosas com presença de hipertensão intracraniana ou epilepsias de difícil controle.

O tratamento de primeira linha da puberdade precoce central é com os agonistas de GnRH (aGnRH), que agem nos receptores hipofisários de GnRH. Esses agonista competem com o GnRH endógeno e, inicialmente, ao se ligarem nos receptores, ativam sua sinalização, promovendo a secreção de LH e FSH. A alta afinidade e a meia vida longa dos aGnRH resultam em dessensibilização dos receptores com*down-regulation* dos mesmos. Esses efeitos resultam em supressão do eixo HHG. Desse modo, ocorre a inibição da secreção de LH e FSH, bem como dos esteroides sexuais.

Clinicamente, ocorre regressão ou estabilização dos caracteres sexuais secundários, queda da VC para valores pré-púberes (< 6 cm/ano) e redução da velocidade de maturação esquelética.

Alguns exemplos de inibição do eixo HHG com aGnRH:

- Lupron (leuprolida) 3,75 mg IM/SC, 28/28 dias
- Lupron (leuprolida) 11,25 mg IM/SC, 3/3 meses
- Lectrum (leuprolida) 3,75 mg IM, 28/28 dias
- Lectrum (leuprolida) 7,5 mg IM, 2/2 meses
- Lorelin Depot (leuprorrelina) 3,75 mg IM, 28/28 dias
- Lorelin Depot (leuprorrelina) 7,5 mg IM, 2/2 meses
- Zoladex (goserelina) 3,6 mg IM/SC, 28/28 dias
- Zoladex (goserelina) 10,8 mg IM/SC, 3/3 meses
- Neo Decapeptyl (triptorrelina) 3,75 mg IM, mensal
- Suprefact Depot (buserelina) 6,3 mg implante subcutâneo, 2/2 meses.

Efeitos colaterais do tratamento são: sangramento vaginal após a primeira dose em meninas muito estrogenizadas, pois provavelmente já possuem um espessamento endometrial e, quando o estrogênio reduz abruptamente, o endométrio descama-se; cefaleia; náuseas; sintomas vasomotores (pelo hipoestrogenismo); e reação alérgica local (ocorre em 10% dos casos, e nestas situações deve-se trocar o medicamento).

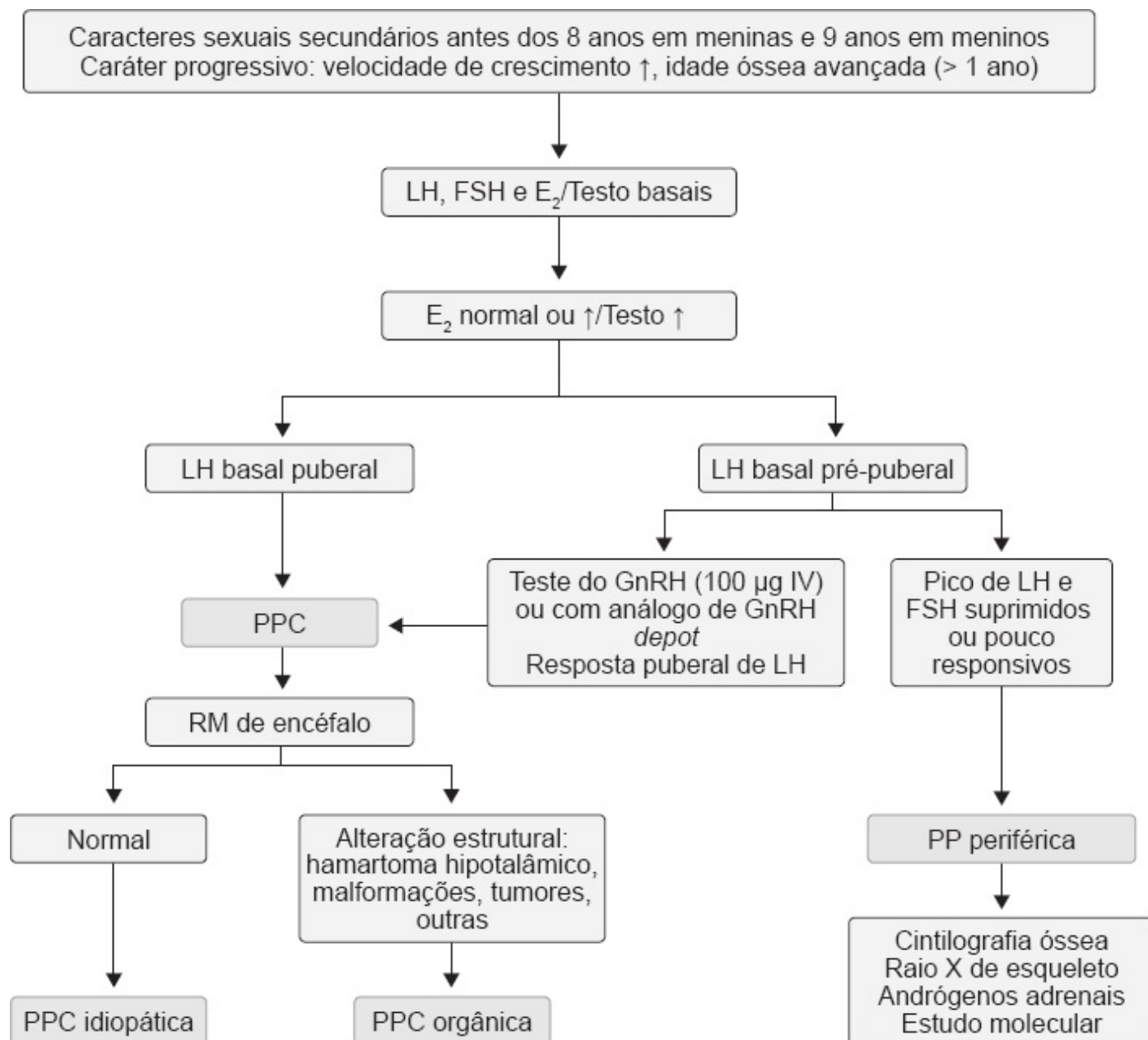



Figura 13.2 Fluxograma de investigação laboratorial e diagnóstico diferencial da puberdade precoce.

Monitoramento do tratamento

Avaliação trimestral de:

- Altura e peso
- VC: reduz para valores pré-puberais
- Estadiamento puberal: há regressão ou estabilização dos caracteres sexuais. Mamas testículos reduzem de tamanho e de consistência e os pelos pubianos podem

progredir, pois são dependentes de adrenarca

- Exame do local de aplicação do aGnRH: reação alérgica local, abscesso estéril em 13% dos casos
- Predição de estatura adulta pelo Bayley-Pinneau: melhora da predição com tratamen

Exames complementares trimestrais:

- LH, FSH basal e/ou 2 h após a aplicação do aGnRH *depot*
- Estradiol ou testosterona
- Teste de estímulo do GnRH 100 µg – semestral, pouco usado
- Idade óssea anual: redução da maturação esquelética.

Critérios de bom controle:

- Valores de LH basais suprimidos: < 0,6 UI/ℓ (IFMA) e < 0,2 UI/ℓ (ICMA)
- Teste do GnRH 100 µg IV com pico de LH < 2,3 UI/ℓ (IFMA) em ambos os sexos
- LH 2 h após aGnRH 3,75 mg IM/SC < 4,5 UI/ℓ pela eletroquimioiluminescência (ICMA) e < 6,6 UI/ℓ (IFMA)
- Valores suprimidos dos esteroides sexuais: estradiol < 13,6 mg/mℓ e testosterona < mg/dℓ (ou abaixo dos valores de referência para o método do laboratório local).

Se houver controle inadequado, caso o paciente esteja usando aGnRH trimestral retornar ao aGnRH mensal e reavaliar. Se estiver com a dose mensal, dobrar a dose do aGnRH para 7,5 mg a cada 4 semanas, sendo raramente necessário, pois a maioria dos pacientes controla bem com as doses habituais (Figura 13.3).

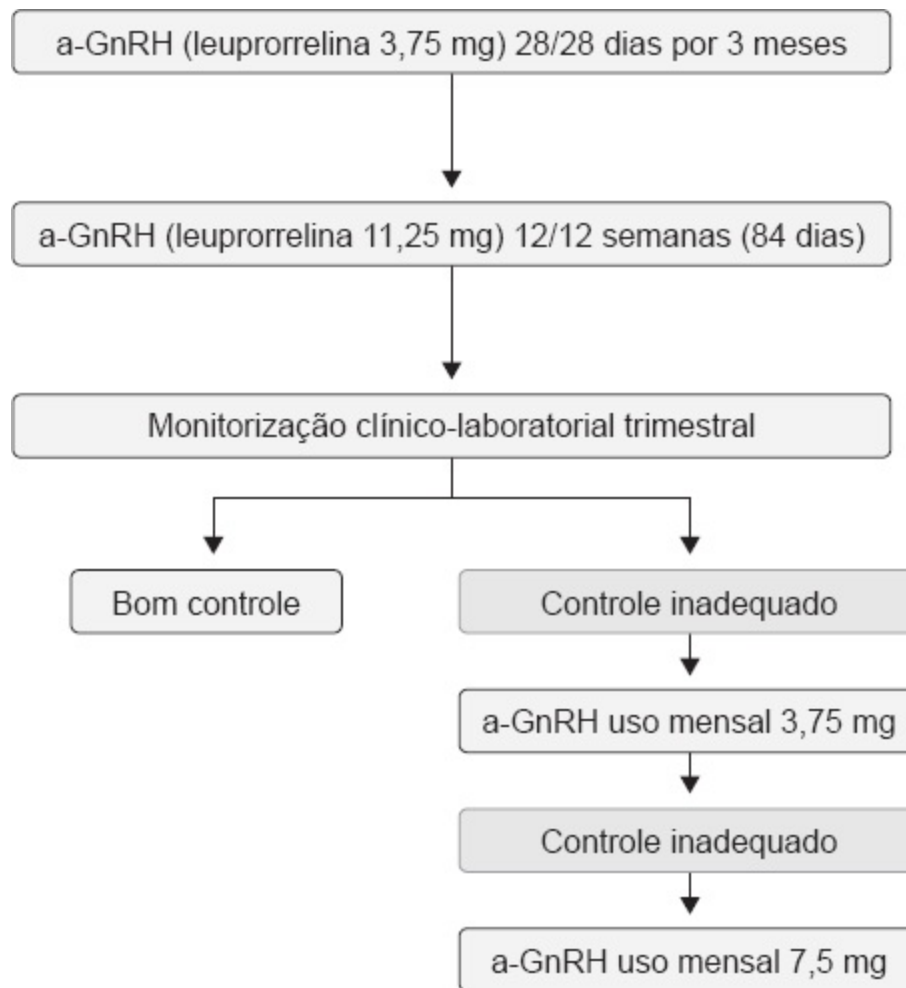



Figura 13.3 Fluxograma de tratamento da puberdade precoce central com aGnRH depot.

Suspensão do tratamento com aGnRH

- Idade cronológica adequada para o estádio puberal: 11 a 11,5 anos em meninas, 12 a 12,5 em meninos
- Não prorrogar muito o bloqueio, para evitar a perda do estirão de crescimento puber promovido pelos esteroides sexuais
- Idade estatural compatível com a idade óssea
- Idade óssea entre 12 a 12,5 anos em meninas e 13 a 13,5 anos em meninos
- Previsão estatural (Bayley-Pinneau) dentro do intervalo da estatura-alvo
- Aspectos psicológicos
- Considerar desejo do paciente e dos familiares
- Geralmente, a menarca ocorre entre 6 a 18 meses após a suspensão do tratamento.

Puberdade precoce independente de gonadotrofinas

Decorre da secreção autônoma de esteroides sexuais, levando ao aparecimento de caracteres sexuais secundários (isossexuais ou heterossexuais, em qualquer ordem de aparecimento), independentemente da secreção de gonadotrofinas, o eixo HHG encontra-se suprimido. Não há fertilidade, pois não ocorre seleção de folículos e nem espermatogênese. Os testículos ficam pequenos, exceto se a causa for estímulo gonadal por excesso de TSH, de hCG, se houver testotoxicose, HAC com restos adrenai testiculares ou tumor testicular virilizante. Portanto, há aumento dos esteroides sexuais na vigência de LH e FSH basais e pós-estímulos baixos.

Causas

- Uso de esteroides sexuais (medicamentos, cremes)
- Tumor ovariano (da teca ou granulosa)
- Tumor testicular virilizante (tumor de células de Leydig, 90% benignos. Cursam con assimetria testicular e massa testicular palpável. Podem evoluir com ginecomastia em 30%)
- Gonadoblastomas (geralmente surgem a partir de gônadas disgenéticas e podem produzir estrógeno ou testosterona)
- Tumor adrenal virilizante
- Tumor produtor de hCG (em gônadas ou fígado, ou outros tipos de tumores produtor de hCG, como teratomas, coriocarcinomas, disgerminomas etc.)
- HAC virilizante (redução de função de alguma enzima da esteroidogênese, causando acúmulo de precursores androgênicos. Herança autossômica recessiva. Causa PPIG isossexual em meninos e heterossexual em meninas)
- Hiperplasia de células de Leydig
- Testotoxicose: mutação ativadora do LH-r. Herança autossômica dominante. Causa PPIG isossexual de início bem precoce, entre 2 e 4 anos de idade, com testículos aumentados de volume bilateralmente e valores elevados de testosterona, apesar de LH e FSH baixos. Restrita ao sexo masculino, não tem correspondência no sexo feminino. Presença de história familiar ou não em casos de mutação *de novo*. Tratamento com inibidores da esteroidogênese, como cetoconazol, ou antagonistas androgênicos como ciproterona, associados ou não a inibidores de aromatase para

evitar estrogenização após o antagonismo dos receptores androgênicos. Atenção para a possibilidade de uma PPDG secundária à exposição androgênica crônica, em caso de tratamento tardio

- Cistos ovarianos autônomos: é a causa mais comum de PPIG isossexual em meninas. Etiologia não definida. USG pélvica com cistos ovarianos com mais de 1 cm^3, que secretam estrógeno de maneira episódica e transitória. Podem se romper e causar abdome agudo cirúrgico
- Mutação do gene da aromatase: ocorre hiperativação da aromatização periférica dos andrógenos adrenais e gonadais, causando elevação dos valores de estradiol e de estrona. Ocorre PPIG isossexualem meninas e heterossexual em meninos. Em meninas há macromastia, aumento de fluxo menstrual, endometriose, aumento de VC e avanço de IO. Em meninos, há ginecomastia, micropênis, aumento de VC e avanço de IO. Tratamento com inibidores da aromatase. Atenção para a possibilidade de evoluir para PPDG, pela hiperestimulação estrogênica sobre o eixo hipotálamo-hipofisário
- Mutação do gene receptor de glicocorticoide: eleva o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e ativa esteroidogênese adrenal, causando elevação de andrógenos que causam PPIG isossexual em meninos e heterossexual em meninas
- Síndrome de McCune-Albright (MCA): mutação ativadora somática pós-zigótica do gene *GNAS*, causando ativação constitutiva da subunidade alfa da proteína G estimulatória em diversos tecidos em que ela está presente. A tríade clássica da síndrome de MCA é a PPIG, manchas café com leite e displasia óssea poliostótica. Pode evoluir com diversas outras hiperfunções hormonais (adenomas hipofisários secretores de GH e/ou prolactina, hipertireoidismo, hiperplasia adrenal autônoma e osteomalácia hipofosfatêmica). A PPIG ocorre, pois o receptor de LH e de FSH estão acoplados à proteína Gs, que fica hiperativada. Ocorre então formação de cistos ovarianos funcionantes que aparecem e desaparecem, produzindo estrogênio de forma flutuante. A PPIG ocorre principalmente em meninas, e costuma ser bem precoce, geralmente entre 2 e 4 anos. Se não tratada, pela exposição crônica a esteroides sexuais, pode desencadear PPDG
- Hipotireoidismo primário grave: TSH muito elevado estimula o receptor de FSH. É único caso de PP com crescimento desacelerado e IO atrasada
- Insuficiência adrenal primária: ACTH muito elevado, ativando o LH-r e estimulando

esteroidogênese gonadal.

Tratamento

- Cirurgia: em casos de tumores funcionantes, como tumores adrenais, ovarianos ou testiculares, bem como tumores produtores de hCG
- Inibidores da esteroidogênese:
  - Progestágenos (acetato de medroxiprogesterona 10 mg, VO 1 vez/dia ou 50 a 100 mg IM 14/14 dias ou 150 mg IM 4/4 semanas): em altas doses, inibem várias enzimas da esteroidogênese (17-hidroxilase, 17,20-liase, 3-beta-hidroxiesteroide desidrogenase [HSD], 17-beta-HSD etc.), além de terem efeito central inibindo LH e FSH, com isso reduzindo a progressão para PPDG secundária. Boa opção para tratamento de cistos ovarianos autônomos, testotoxicose e MCA. Os efeitos colaterais são: cefaleia, edema, retenção hídrica, aumento de peso e estrias. A medroxiprogesterona tem discreto efeito glicocorticoide, podendo causar aumento de peso, de apetite e de pressão arterial, fácies em lua cheia, inibição de ACTH e da produção de cortisol
  - Cetoconazol (200 mg VO, 1 a 3 vezes/dia): inibe várias enzimas da esteroidogênese, como 17 hidroxilase e 17,20 liase. Útil para bloquear a esteroidogênese na testotoxicose, por exemplo. Os efeitos colaterais são gastrintestinais, hepatotoxicidade e insuficiência adrenal (dose-dependente)
- Antiandrogênicos: (úteis para PP isossexual em meninos ou heterossexual em meninas). Podem causar ginecomastia pelo aumento dos valores de estrógenos após a aromatização da testosterona. Para evitar essa complicação, pode-se associar um inibidor de aromatase:
  - Espironolactona 100 mg/dia: bloqueia o receptor androgênico e inibe a síntese de androgênios. É útil na testotoxicose
  - Acetato de ciproterona (Androcur®): 50 a 100 mg/m^2/dia, dividido em 2 a 3 doses ao dia. Inibidor competitivo do receptor androgênico, inibe síntese de androgênios e também tem efeito progestogênico de inibir as gonadotrofinas. Pode causar inibição da produção de ACTH e cortisol, cursando com fadiga e sintomas decorrentes de insuficiência adrenal parcial
- Inibidores de aromatase (inibem a conversão de andrógenos em estrógenos). Úteis na

PP isossexual de meninas e na heterossexual de meninos, ou no tratamento da isossexual de meninos com antiandrogênios, visando reduzir a aromatização da testosterona em estradiol, evitando assim a ginecomastia:
   - Anastrazol 1 mg VO, 1 vez/dia
   - Letrozol 1,5 a 2 mg/m^2/dia, VO 1 vez/dia
- Tamoxifeno (10 a 20 mg VO, 1 vez/dia): é um modulador seletivo do receptor de estrógeno, que antagoniza seu efeito em alguns tecidos. O estrogênio continua alto, mas ocorre redução da VC, da maturação óssea e do sangramento menstrual. É uma boa opção para PP isossexual em meninas, como MCA. Deve-se fazer monitoramento de hemograma, eletrólitos, transaminases e função renal.

Sugestões de leitura

Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJP, Mendonça BB. Update on the etiology, diagnosis and therapeutic management of sexual precocity. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia.* 2008;52(1).

Macedo DB, Cukier P, Mendonça BB, Latronico AC, Brito VN. Avanços na puberdade precoce central. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2014; 58:2.

Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child.* 1969; 44:291-303.

Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child.* 1970; 45:13-23.

Partsch CJ, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;56:129-48.

Root AW. Precocious puberty. *Pediatrics in Review.* 2000;21(1).

Saad M, Maciel R, Mendonça B. Puberdade normal, precoce a atrasada. In: Saad M, Maciel R, Mendonça B. *Endocrinologia.* São Paulo: Atheneu; 2007.

Wit JM et al. Benefit of postponing normal puberty for improving final height. *European Journal of Endocrinology.* 2004;151:S41-5.

14

Puberdade Atrasada

Definição

A puberdade atrasada é a situação clínica caracterizada por uma das seguintes situações:

- Ausência de caracteres sexuais secundários em meninas acima de 13 anos ou menino acima de 14 anos
- Meninas com amenorreia primária aos 18 anos (ou após 5 anos do aparecimento de caracteres sexuais secundários) ou meninos que não completaram o desenvolvimento puberal 4,5 a 5 anos após o seu início.

Quadro clínico

No retardo constitucional do crescimento e desenvolvimento (RCCD), os pacientes apresentam baixa estatura, atraso do desenvolvimento sexual, adrenarca tardia e estirão puberal tardio e atenuado. Estes adolescentes geralmente possuem boa saúde e bom padrão nutricional, mas crescem lentamente desde a infância.

O quadro clínico de pacientes com hipogonadismo depende da faixa etária em que se manifesta, podendo haver variado espectro de manifestações clínicas, como:

- No homem: genitália ambígua ao nascimento (se o hipogonadismo se manifestou ante da 14ª semana de gestação), criptorquidia, micropênis, desenvolvimento inadequado de caracteres sexuais secundários, testículos pequenos e endurecidos, ausência de rugosidade escrotal, eunucoidismo, ausência de pelos faciais e corporais, velocidade reduzida de crescimento da barba, baixa massa muscular, baixa massa óssea, osteoporose, ausência de estirão puberal, alta estatura, voz fina, queda de libido, disfunção erétil, pouca força muscular, falta de energia e

vitalidade, infertilidade, idade óssea (IO) atrasada e anemia normocrômica normocítica
- Na mulher: ausência de telarca e pubarca, amenorreia primária ou secundária, infertilidade e pequeno volume uterino e ovariano. Sintomas climatéricos por deficiência estrogênica, caso haja hipogonadismo adquirido. Baixa massa óssea, osteoporose, ausência de estirão puberal, alta estatura, eunucoidismo e IO atrasada.

Causas de atraso puberal

- Retardo constitucional do crescimento e desenvolvimento
- Hipogonadismo hipogonadotrófico
- Hipogonadismo hipergonadotrófico.

Investigação do paciente com atraso puberal

Anamnese. Colher dados sobre gestação (trauma de parto), crescimento e desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM), outros sinais e sintomas (cefaleia alteração visual, anosmia), sinais de outros déficits hipofisários; verificar a presença de outras comorbidades ou antecedentes, traumatismo cranioencefálico (TCE), infecções ou doenças de sistema nervoso central (SNC), radioterapia, quimioterapia, cirurgias prévias, convulsões, ganho de peso, atividade física, alcoolismo, história familiar, consanguinidade e frequência com que se barbeia.

Exame físico. Peso, altura, relação altura sentada/altura em pé (SH/H) envergadura desenvolvimento puberal, palpação testicular, medida peniana, estigmas físicos, campimetria, acne, pilificação facial e corporal, ginecomastia, galactorreia e ambiguidade genital.

Exames complementares. Os exames complementares são:

- Hemograma, bioquímica, TSH
- Hormônios luteinizante (LH) e folículo-estimulante (FSH)
- Testosterona ou estradiol. Meninos com testosterona < 20 ng/dℓ têm < 15% de chanc de evoluírem para G2 no próximo ano
- Cariótipo, se houver hipogonadismo hipergonadotrófico

- Sulfato de de-hidroepiandrosterona (s-DHEA), cortisol
- Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1)
- Prolactina
- Idade óssea
- Ultrassonografia (USG) pélvica
- Hormônios basais hipofisários, se houver hipogonadismo hipogonadotrófico
- Se houver suspeita de síndrome de Kallmann: teste olfatório, RM de sulcos e bulbos olfatórios e USG renal
- Hormônio antimulleriano e inibina: costumam ser maiores nos RCCD que nos hipogonadismos hipogonadotróficos (mas ainda em estudo, não há valor de corte)
- RM da hipófise: se houver hipogonadismo hipogonadotrófico
- Atenção: o teste do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) não tem nenhuma função na avaliação de atraso puberal, apenas na puberdade precoce. Este teste não diferencia o hipogonadismo hipogonadotrófico do RCCD, pois ambos podem não responder ao teste.

Condutas na puberdade atrasada conforme sua classificação

Retardo constitucional de crescimento e desenvolvimento

É uma variação da normalidade, mais comum em homens do que em mulheres.

Quadro clínico. Baixa estatura quando avaliado para a idade cronológica (mas adequada para a idade óssea), atraso do desenvolvimento sexual, estirão do crescimento tardio e atenuado, IO atrasada, adrenarca tardia. Boa saúde e boa alimentação. Velocidade de crescimento (VC) e idade estatural compatíveis com IO. A puberdade ocorre natural e espontaneamente acima dos 13 anos na menina e acima dos 14 anos no menino. O início da puberdade se relaciona mais com a IO do que com a idade cronológica (IC). Geralmente, ao se alcançar IO de 12 a 14 anos nos meninos ou 11 a 13 anos nas meninas, começam a aparecer os primeiros caracteres sexuais secundários. Antes disso, os esteroides sexuais e as gonadotrofinas são baixos. A resposta ao teste do GnRH se torna púbere 1 ano antes dos sinais físicos da puberdade.

Fisiopatologia. É causado por um atraso no pulso gerador de GnRH. A causa não é

conhecida. Há grande influência de história familiar. Devido ao hipogonadismo, a falta de hormônios sexuais causa uma deficiência transitória de hormônio do crescimento (GH) com baixa VC e preocupação do paciente e da família quanto ao risco de baixa estatura. No entanto, essa estatura está compatível com a idade óssea, que é atrasada.

Diagnóstico diferencial. Hipogonadismo hipogonadotrófico. A única maneira de diferenciar as duas condições é por meio do seguimento clínico (é um diagnóstico retrospectivo).

Tratamento. Pode ser:

- Expectante: bom prognóstico, a criança se desenvolverá um pouco mais tarde do que as outras, mas não terá prejuízo no desenvolvimento puberal nem na altura
- Indução hormonal do início da puberdade para evitar ansiedade, constrangimento e desadaptação social da criança e da família, principalmente se IO > 12 a 13 anos. Este tratamento também é bom para evitar baixo pico de massa óssea:
  - Nas meninas: estrogênio conjugado 0,15 a 0,30 mg (premarin 0,3 mg, 1/2 a 1 comprimido por dia) ou 5 a 10 μg de etinilestradiol, via oral (VO) 1 vez/dia durante 3 a 6 meses. Geralmente este tempo já é suficiente para ocorrer o desenvolvimento mamário e a ativação do eixo central do próprio paciente, não sendo mais necessário continuar o tratamento
  - Nos meninos: testosterona 50 mg (1/4 da ampola de deposteron de 200 mg), intramuscular (IM), 30/30 dias por 3 a 6 meses. Geralmente é o tempo necessário para ativação do eixo e começar a haver aumento dos testículos e produção de testosterona própria, sendo desnecessário continuar o tratamento.

A falta de progressão da puberdade espontaneamente, após a indução da puberdade, torna improvável o diagnóstico de RCCD e torna mais provávelo diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrófico, que deve ser melhor investigado.

Prognóstico. Muito bom, pois geralmente esses pacientes alcançam normalmente sua estatura-alvo ou ficam no limite inferior do seu canal familiar.

Hipogonadismo hipogonadotrófico

Ocorre deficiência de hormônios esteroides na vigência das gonadotrofinas baixas ou inapropriadamente normais. Pode ter causa hipofisária ou hipotalâmica, estrutural, genética ou idiopática. O acometimento pode ser apenas do eixo gonadotrófico ou de

vários eixos hipofisários.

Quadro clínico. Hipogonadismo com altura normal ou alta (se a deficiência central for apenas do eixo gonadotrófico) ou com altura comprometida (se também houver deficiência do eixo somatotrófico). Hábito eunucoide (envergadura > altura em 5 cm). A IO progride normalmente até a idade do início da puberdade, e depois estagna.

Causas. As causas do hipogonadismo hipogonadotrófico são:

- Tumores de SNC afetando a região hipotálamo-hipofisária (p. ex., craniofaringeoma subtipo mais frequentemente causador desta condição; disgerminomas, gliomas, astrocitomas, adenomas hipofisários grandes, prolactinomas, síndrome de Cushing etc.)
- Radioterapia selar, cirurgia selar, TCE
- Processos inflamatórios ou infiltrativos de SNC (hemocromatose, amiloidose)
- Doenças granulomatosas de SNC (sarcoidose, histiocitose X)
- Infecções de SNC (p. ex., meningite)
- Malformações congênitas (p. ex., displasia septo-óptica)
- Hidrocefalia de qualquer causa
- Doenças crônicas (causas funcionais: desnutrição, exercício físico extenuante, anorexia nervosa, distúrbios psicossociais, estresse social, diabetes melito descompensado, pneumopatias graves, fibrose cística, doença de Crohn, doenças inflamatórias intestinais, AIDS, hipotireoidismo etc.)
- Causas genéticas: síndrome de Kallmann, mutação no receptor de GnRH (GnRH-r), GPR54, no*DAX1* (gene do cromossomo X importante para diferenciação das gônadas, adrenais, adeno-hipófise e hipotálamo. Pode acometer meninos causando hipogonadismo hipogonadotrófico associado à insuficiência adrenal. Também conhecido como hipoplasia adrenal congênita ligada ao X. Causa defeito nas gônadas e no hipotálamo), no PC1 (pré-convertase 1: causa obesidade associada a hipogonadismo hipogonadotrófico e hipocortisolismo), na leptina (na deficiência de leptina, a puberdade não acontece – a leptina exerce um papel permissivo no controle da puberdade), no PROP1, no HESX1, no LHX3, na subunidade beta d LH (síndrome do eunuco fértil, tem testosterona baixa mas espermatogênese normal), na subunidade beta do FSH (desenvolvimento puberal normal, mas com

infertilidade e amenorreia, pois não desenvolve espermatogênese nem folículos ovarianos), síndrome de Prader-Willi (hipotonia, dificuldade de sucção, retardo mental, hiperfagia com obesidade a partir dos 2 anos de idade, atraso puberal, baixa estatura, instabilidade emocional etc.), síndrome de Laurence Moon, Bardet Biedl (obesidade, baixa estatura, hipogonadismo hipogonadotrófico, retinite pigmentosa, polidactilia), síndrome CHARGE (coloboma, cardiopatia, atresia de coanas, retardo do crescimento e desenvolvimento, alterações geniturinárias, alterações de ouvido e surdez) etc.

- Hipogonadismo hipogonadotrófico isolado (HHI, hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático) normósmico congênito idiopático: deficiência da secreção ou ação do GnRH, causando hipogonadismo hipogonadotrófico com imagem de SNC normal demais eixos hipofisários normais, olfato normal e sem outras alterações
- Hipogonadismo idiopático associado a outros déficits hormonais hipofisários.

Síndrome de Kallmann

A síndrome de Kallmann é a causa genética mais frequente da deficiência isolada de gonadotrofinas. Prevalência de 1:10.000 homens e 1:50.000 mulheres. Existem vários tipos de herança para esta doença, e várias mutações descritas (gene *Kall1*). Decorre da alteração da migração neuronal dos neurônios olfatórios e dos neurônios produtores de GnRH (ambos se originam da placa olfatória) pelo septo nasal (via placa cribiforme) até chegarem no SNC.

Quadro clínico. Hipogonadismo hipogonadotrófico associado a anormalidades do olfato (anosmia ou hiposmia) devido à agenesia ou hipoplasia dos bulbos e sulcos olfatórios. O hipogonadismo hipogonadotrófico pode variar de espectro conforme a quantidade de GnRH que o indivíduo produz, que pode ser de nenhum a até quase normal. Portanto, às vezes pode haver certo desenvolvimento de caracteres sexuais secundários, e apenas não completar a puberdade. Pode haver micropênis, criptorquidia e algumas outras malformações, como renais, faciais, neurológicas, defeitos de linha média, lábio leporino, palato ogival e movimentos em espelho (sincinesia).

Diagnóstico. Hipogonadismo hipogonadotrófico associado a anormalidades no teste olfatório e ressonância magnética (RM) de bulbos e sulcos olfatórios mostrando

comprometimento dessas estruturas (mas em 20% dos casos, a RM pode ser normal, portanto ela corrobora, mas não é essencial ao diagnóstico, diferentemente do teste olfatório).

Tratamento. Indução da puberdade com terapia de reposição hormonal.

Terapia de reposição hormonal para indução da puberdade, nos casos de puberdade atrasada por hipogonadismo:

- No menino:
  - 12 a 13 anos: testosterona 50 mg IM, 1 vez ao mês, por 6 a 12 meses
  - Aumentar a dose de 50 em 50 mg, a cada 6 meses, aproximadamente, até chegar em 200 a 250 mg IM, a cada 2 a 3 semanas (dose de adulto) – chegar a essa dose depois de 2 anos aproximadamente
  - A dose final deve ser ajustada conforme o nível sérico da testosterona no nadir c próxima dose, que deve estar no limite inferior da normalidade
  - Monitorar: libido, função sexual, disposição, humor, acne e ganho de peso
  - Solicitar no seguimento: LH, FSH, testosterona, hemograma, antígeno prostático específico (PSA), se acima de 40 anos, lipidograma e transaminases
  - IO a cada 6 meses em adolescentes
  - Em adultos, pode-se iniciar o tratamento já com dose plena de testosterona (200 250 mg IM, a cada 2 a 3 semanas).
- Na menina:
  - 11 a 12 anos: estrogênios conjugados 0,15 mg VO 1 vez/dia durante 2 anos (p. ex premarin 0,3, 1/2 do comprimido) ou etinilestradiol 5 a 10 μg/dia
  - Depois que as mamas estiverem M3-M4, aumenta para estrogênios equinos conjugados (EEC) 0,3 mg ou etinilestradiol 10 a 15 μg 1 vez/dia, durante 6 a 12 meses
  - Depois aumenta para EEC 0,625 mg/dia e associa-se acetato de medroxiprogesterona, 5 a 10 mg VO, 12 dias por mês, deixando o tratamento cíclico (estrogênio nos 21 dias iniciais do mês, progesterona nos dias 12 a 21, suspendendo ambos nos dias 22 a 30 do mês para possibilitar a menstruação).

Hipogonadismo hipergonadotrófico

Atraso puberal devido a uma falha primária da gônada, que por algum motivo não consegue realizar a esteroidogênese de maneira adequada. Há importante aumento das gonadotrofinas até os 4 anos de idade, que depois caem um pouco e voltam a aumentar após os 9 a 10 anos de idade.

Quadro clínico. Semelhante ao dos outros tipos de hipogonadismo descritos anteriormente.

Causas. As causas do hipogonadismo hipergonadotrófico são:

- Síndrome de Turner
- Síndrome de Klinefelter
- Síndrome de Noonan
- Disgenesia gonadal completa
- Homem XX (prevalência 1:20.000, quadro clínico semelhante a Klinefelter, testícul pequenos, infertilidade, micropênis, ginecomastia, eunucoidismo)
- Mutação inativadora do receptor de LH (LH-r) ou receptor de FSH (FSH-r)
- Radioterapia pélvica ou quimioterapia
- Trauma, cirurgia ou torção local
- Infecções, orquite, anorquia, ooforite autoimune
- Criptorquidia corrigida apenas após os 18 meses de vida. Na maioria das criptorquidias, os testículos descem espontaneamente até os 12 a 18 meses. Caso o testículo não desça, deve ser encaminhado para cirurgia corretiva antes dos 2 anos de idade. Na vida adulta, os pacientes que tiveram atraso na correção da sua criptorquidia podem ter aumento de FSH por comprometimento da espermatogênese
- Toxinas (álcool, DDT, germicidas)
- Medicamentos (ciclofosfamida, cetoconazol, espironolactona, ciproterona, flutamida

O tratamento deve ser feito com correção da causa de base, quando possível, e RH, conforme descrito no tratamento do hipogonadismo hipogonadotrófico.

Sugestões de leitura

Costa EMF, Latrônico AC, Mendonça B. Retardo puberal, avaliação e manuseio. In: Vilar L*Endocrinologia clínica*. 4.ed. São Paulo: Guanabara Koogan; 2009. p. 213-27.

Lafranchi S, Hanna CE, Mandel SH. Constitutional delay of growth: expected versus final adult height*Pediatrics.* 1991;87:82-7.

Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child.* 1969;44:291-303.

Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child.* 1970;45:13-23.

Reiter EO, Lee PA. Delayed puberty. *Adolesc Med.* 2002;13:101-18.

Saad M, Maciel R, Mendonça B. Puberdade normal, precoce a atrasada. In: Saad M, Maciel R, Mendonça *Endocrinologia.* São Paulo: Atheneu; 2007.

Styne DM, Grumbach MM. Puberty: ontogeny, neuroendocrinology, physiology and disorders. In: Melmed S, Polonsk KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Williams Textbook of Endocrinology 12.ed. Philadelphia: Saunders; 2011. p. 1054-201.

15

Desenvolvimento Sexual Normal

Definições

Determinação sexual. São os eventos que ocorrem até o aparecimento das gônadas. Inicia-se na fertilização, com a determinação cromossômica (XX ou XY), e continua com uma série de eventos genéticos/transcricionais, com hormônios/receptores hormonais que vão fazer com que a crista genital (tecido embrionário capaz de originar gônadas, rins e suprarrenais) se diferencie em uma gônada indiferenciada (< 7 semanas de idade gestacional) e, depois, em tecido gonadal adulto (ovário ou testículo).

Diferenciação sexual. São os eventos subsequentes à formação da gônada. Conforme os hormônios produzidos pelas gônadas, ocorre diferenciação das genitálias interna e externa do embrião, determinando o fenótipo masculino ou feminino (que se completa com 12 semanas de idade gestacional).

Puberdade. É a fase em que vai ocorrer ativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG) e, com isso, há aumento de secreção de esteroides sexuais, que causam desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários, início da fertilidade e estirão de crescimento.

Desenvolvimento gonadal | Descrição da determinação sexual

A crista genital (tecido embrionário que dará origem a gônada, rins e suprarrenais) recebe a migração de células germinativas primordiais precedentes do endoderma do saco vitelínico entre a 4ª e a 6ª semana de idade gestacional (IG). Nessa etapa, a gônada ainda é bipotencial.

Dependendo da presença e da expressão de uma série de genes existentes em cromossomos sexuais e em autossomos, a gônada se diferencia em ovário ou testículo.

O principal gene responsável pela diferenciação testicular é o *SRY* (*sex*

determining region Y chromosome), que inibe a cascata de diferenciação em ovários. No entanto, é necessária a correta expressão de vários outros genes para que a diferenciação gonadal ocorra, como os genes *WT1*, *SF1*, *WNT4*, *DAX1*, *SOX 9*, *SOX3*, *AMH*, *CBX2*, *LHX9*, *POD1*, *DMRT1*, *DHH*, *AR*, *GATA4*, *FOG2* etc.

Se todos os genes se expressarem de maneira correta e ordenada conforme o sexo cromossômico, então, na presença de XY, ocorre diferenciação das gônadas em testículos e, na presença de XX, diferenciação das gônadas em ovários.

O primeiro evento da diferenciação testicular é o aparecimento das células precursoras das células de Sertoli, a partir de células somáticas do epitélio celômico. Surgem então as células de Sertoli, que proliferam e se agregam, formando cordões em volta das células germinativas primitivas. Dão origem aos túbulos seminíferos, que compõem 80 a 90% do volume testicular. As células germinativas dentro dos túbulos seminíferos entram em meiose, começando a espermatogênese.

Depois de 1 semana, começa a diferenciação das células de Leydig, por ação parácrina das células de Sertoli. Estas comporão 10 a 20% do volume testicular e são as responsáveis pela esteroidogênese gonadal e pela síntese de testosterona.

O processo de diferenciação testicular se inicia por volta de 6 a 7 semanas e já está quase completo na 8ª semana de IG.

Já para a formação dos ovários, nenhum gene determinante da formação ovariana foi identificado até o momento. No entanto, sabe-se que a presença das células germinativas é essencial para que haja formação ovariana. Na sua ausência, a gônada se degenera em gônada em fita, sem nenhuma função.

Na presença das células germinativas e na ausência dos genes *SRY* e dos demais genes promotores da diferenciação testicular, começa a haver recrutamento de células da granulosa (com auxílio do gene *FIG alfa*) para formação do folículo primordial. Outros genes, como *FOXL2*, *WNT4* e folistatina, também auxiliam nos processos de foliculogênese normal, formação ovariana e inibição da formação de estruturas testiculares.

A gônada feminina se diferencia muito mais tardiamente do que os testículos. Antes da 10ª semana, a única característica dos ovários é a ausência de elementos testiculares. A partir da 10ª semana, inicia-se a formação dos cordões sexuais medulares. Depois, formam-se os cordões sexuais corticais (que são o suporte para as

células germinativas migradas). A partir da 16ª semana, eles passam a se arranjar em ninhos, formando os folículos primordiais (constituídos por células germinativas que serão diploides até a puberdade). O desenvolvimento ovariano só se completa no fim da gestação.

As células da granulosa derivam dos mesmos precursores das células de Sertoli, e as células da teca derivam dos mesmos precursores das células de Leydig.

Desenvolvimento da genitália interna | Descrição da diferenciação sexual

Até a 7ª semana de IG, o feto dispõe de dois sistemas de ductos internos: os ductos de Müller (paramesonéfricos) e os ductos de Wolff (mesonéfricos).

A partir da 8ª semana de IG, os testículos já estão praticamente prontos, e as células de Leydig já produzem testosterona, que age paracrinamente sobre os ductos de Wolff, estimulando sua diferenciação em epidídimo, vasos deferentes e vesículas seminais. Essa diferenciação se completa entre 8 e 13 semanas. Já as células de Sertoli produzem hormônio antimulleriano (AMH), que causa regressão dos ductos de Müller entre a 8ª e a 10ª semana. O AMH também tem função de ajudar na descida dos testículos para a bolsa escrotal, na síntese adequada de andrógenos pelas gônadas e na função do testículo maduro.

Pela ação da DHT (de-hidrotestosterona), a porção superior do seio urogenital se transforma na próstata. Portanto, com 13 semanas de IG, a genitália interna masculina já está formada.

Na ausência de testosterona e de AMH, ocorre involução dos ductos de Wolff e desenvolvimento dos ductos de Müller, que formam o útero, as trompas e 2/3 superiores da vagina.

Na ausência de DHT, a porção superior do seio urogenital se transforma em terço inferior da vagina.

Desenvolvimento da genitália externa | Descrição da diferenciação sexual

Na presença de DHT, ocorre masculinização da genitália externa entre 8 e 12 semanas de IG. Na ausência de testosterona e DHT, a genitália externa se desenvolve toda feminina.

Tubérculo genital → glande peniana (na menina: clitóris)

Pregas uretrais → fusão ventral → corpo peniano (na menina: pequenos lábios)

Pregas labioescrotais → fusão ventral → bolsa escrotal (na menina: grandes lábios)

Seio urogenital → uretra prostática 1 próstata (na menina: terço inferior da vagina posteriormente 1 uretra anteriormente)

Com 12 semanas de IG, a genitália externa já está toda formada. Depois, na presença de ação androgênica ainda pode haver crescimento peniano no menino e clitoriano na menina. No entanto, não ocorre mais ação sobre as fendas labioescrotais nem sobre as pregas uretrais. Ou seja, uma menina com exposição androgênica intrauterina depois de 12 semanas pode ainda ter clitoromegalia, mas não pode mais ter genitália ambígua, no que se refere aos outros itens da genitália externa, que já estão completamente formados com 12 semanas de IG.

Entre 12 e 24 semanas de IG, ocorre migração dos testículos da porção lombar para os anéis inguinais internos, e a partir de 28 semanas ocorre descida dos testículos do canal inguinal para o saco escrotal.

Sugestões de leitura

Jost A. New looks at the mechanism controlling sex differentiation in mammals. *Jonhs Hopkins Med J.* 1972;130:38-45.

Maclaughlin DT, Donahoe PK. Sex determination and differenciation. *N Engl J Med.* 2004;350:367-78.

Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Disorders of sex development. In: Melmed S, Polonsky K Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams textbook of endocrinology.* 12.ed. Philadelphia: Saunders; 2011.

Moore KL. *The developing human: clinical oriented embryology.* Philadelphia: WB Saunders; 1973.

Park SY, Jameson L. Transcriptional regulation of gonadal development and differentiation. *Endocrinol.* 2004;146:1035-42.

Saad M, Maciel R, Mendonça B. Distúrbios da determinação e diferenciação sexual. In: Saad M, Maciel R, Mendonça B. *Endocrinologia.* São Paulo: Atheneu; 2007.

Swain A, Lovell-Badge R. Mammalian sex determination: a molecular drama. *Genes Dev.* 1999;13:755-67.

16

Distúrbios do Desenvolvimento Sexual

Distúrbios do desenvolvimento sexual por alteração do desenvolvimento gonadal

Disgenesia gonadal 46,XX

É uma doença de herança autossômica recessiva. São meninas que, por algum motivo, não conseguiram diferenciar suas gônadas em ovários e ficaram com gônadas em fitas indiferenciadas, não produtoras de hormônio e sem função reprodutiva. A etiologia ainda é bastante incerta, podendo ser por destruição das células germinativas na vida intrauterina, ou por algum defeito em genes essenciais para a diferenciação da gônada em ovário.

O quadro clínico é de um paciente com fenótipo feminino, sem genitália ambígua, que procura ajuda médica por puberdade atrasada e amenorreia. Não tem desenvolvimento de caracteres sexuais secundários. A estatura é normal. À avaliação hormonal, tem hipogonadismo hipergonadotrófico com hormônio folículo-estimulante (FSH) > hormônio luteinizante (LH) e, aos exames de imagem, os ovários são rudimentares em fita ou não são visualizados.

Há casos em que a disgenesia gonadal é apenas parcial, de modo que os ovários conseguem secretar estrógeno por um período de tempo, promovendo desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários e, às vezes, até menstruações por algum período, mas posteriormente se degeneram por completo e evoluem com falência ovariana prematura.

O padrão-ouro para o diagnóstico de disgenesia gonadal é a biopsia gonadal.

O tratamento da disgenesia gonadal será com terapia de reposição hormonal (RH), conforme descrito no Capítulo 14. A gonadectomia não é necessária nesses casos, pois as gônadas disgenéticas 46,XX não estão associadas a maior risco de malignidade (ao

contrário do que ocorre com as disgenesias gonadais em indivíduos 46,XY).

Distúrbios do desenvolvimento sexual 46,XX testicular (homem XX)

É uma causa rara de distúrbios do desenvolvimento sexual (DDS; 1: 20.000 homens) Causada por alguma anormalidade genética que fez com que a criança diferenciasse suas gônadas XX em testículos, apesar de ter dois cromossomos X. Pode ser pela presença de um gene *SRY* (do inglês, *sex determining region Y chromosome*) que foi translocado para um cromossomo X ou para algum autossomo durante a meiose, ou pela translocação de algum outro gene importante para a formação testicular que tenha sido movido para dentro do cromossomo X ou de algum autossomo desse paciente (muitas vezes não se consegue descobrir qual foi a anormalidade genética do caso). Em 90% dos casos, detecta-se material de cromossomo Y no genoma do paciente, principalmente o gene *SRY*, mas podem ser outros genes.

Nos casos de homem XX com*SRY* presente, geralmente não ocorre ambiguidade genital. O homem tem genitália masculina completa, mas pode ter micropênis, às vezes hipospadia, testículos pequenos e endurecidos, pelos corporais escassos com distribuição mais feminina e ginecomastia, semelhante ao que ocorre na síndrome de Klinefelter (mas sem alta estatura, agressividade e retardo mental ou outras malformações). Muitas vezes, o paciente desenvolve falência testicular prematura e procura ajuda médica geralmente apenas na vida adulta, muitas vezes por queixas de hipogonadismo ou infertilidade.

Já nos casos de homem XX com*SRY* ausente, em geral ocorre ambiguidade genital, de modo que o caso pode ser diagnosticado desde a infância pelos achados de ambiguidade genital ao nascimento. Esses pacientes também evoluem com hipogonadismo hipergonadotrófico e infertilidade na vida adulta.

A genitália interna é completamente masculina no homem XX forma clássica (com *SRY* positivo), mas pode ter uma variável de achados no homem XX *SRY* negativo com genitália ambígua, dependendo da secreção ou não de hormônio antimulleriano (AMH) e de testosterona na vida uterina pelos testículos desses pacientes.

O principal diagnóstico diferencial de homem XX se faz com DDS 46,XX ovotesticular. Para confirmação diagnóstica, deve-se proceder à biopsia gonadal. Afinal, diante do achado de um indivíduo 46,XX com gônadas palpáveis, estes dois são

os únicos diagnósticos possíveis.

O tratamento é feito com reposição androgênica.

Distúrbios do desenvolvimento sexual ovotesticular

Caracteriza-se pela presença no mesmo indivíduo de tecido ovariano e tecido testicular, seja dentro da mesma gônada (*ovotestis*) ou em gônadas separadas, sob as mais diversas combinações. A etiologia também ainda não foi muito bem esclarecida, mas pode haver sequências de cromossomo Y translocadas para o cromossomo X, ou algum outro defeito genético não muito bem esclarecido.

A maioria dos casos (70%) tem o cariótipo 46,XX, mas podem também ser mosaicos ou 46,XY.

O fenótipo varia amplamente conforme a funcionalidade de cada gônada. A genitália é geralmente bem ambígua, mas pode tender mais para algum lado, conforme a predominância de hormônios sexuais que estejam sendo secretados. A genitália interna pode ser uma combinação diversa de achados.

A função ovariana geralmente é preservada, enquanto o tecido testicular costuma ser mais disgenético e fibrótico. Então, após a puberdade costuma haver desenvolvimento mamário, devido à secreção estrogênica. Pode haver ovulação e até menstruação, se os derivados mullerianos estiverem presentes e, teoricamente, esses indivíduos podem até engravidar. Já a secreção de testosterona costuma ficar diminuída após a puberdade e evoluir gradualmente para hipogonadismo hipergonadotrófico do lado testicular, pois os testículos não funcionam tão bem quanto a porção ovariana das gônadas.

O tratamento consiste em cirurgia o mais rápido possível, idealmente na infância, para corrigir a genitália ambígua (interna e externa), conforme o sexo social da criança e a vontade da família, com retirada da porção gonadal que seja contrária ao sexo social. Alguns cirurgiões preferem fazer gonadectomia total. Depois, inicia-se RH na época da puberdade para indução e manutenção dos caracteres sexuais secundários conforme o sexo social do paciente.

Disgenesia gonadal 46,XY

A herança pode ser ligada ao X, autossômica dominante limitada ao sexo masculino ou

autossômica recessiva.

Esse diagnóstico inclui uma gama de espectros clínicos da doença, conforme o grau da disgenesia. Pode ser disgenesia gonadal completa, parcial, síndrome de regressão testicular embrionária (quando o paciente já teve testículo funcionante na vida embrionária, mas não tem mais na vida pós-natal) e agenesia gonadal. A etiologia é alguma alteração gênica que tenha comprometido a organogênese testicular.

Na disgenesia gonadal 46,XY completa, o fenótipo é idêntico ao da disgenesia gonadal 46,XX completa. O quadro clínico é de um indivíduo do sexo feminino, com genitálias interna e externa femininas perfeitas, mas que na puberdade não desenvolve caracteres sexuais secundários e evolui com amenorreia primária. Na avaliação, percebe-se que o cariótipo é 46,XY – portanto, tem uma implicação terapêutica, pois as gônadas 46,XY disgenéticas terão de ser retiradas pelo risco de malignidade (15% delas podem evoluir para neoplasias, principalmente gonadoblastomas ou disgerminomas).

Na agenesia gonadal, o quadro clínico é idêntico ao da disgenesia gonadal completa, mas na investigação percebe-se que o indivíduo na verdade não tem gônadas, em vez de ter gônadas em fita. Portanto, não precisará ser submetido à gonadectomia.

Na disgenesia gonadal parcial, as gônadas podem produzir um pouco de hormônio, seja testosterona, seja AMH, de modo que ocorrerá genitália ambígua ao nascimento, com genitália interna e externa com diversas possibilidades de aparecimento, conforme o grau da disgenesia e a taxa de produção hormonal. O cariótipo é 46,XY e o diagnóstico final será com biopsia testicular.

Na síndrome de regressão testicular embrionária, percebe-se um indivíduo com fenótipo masculino, o que mostra que houve secreção de testosterona (e/ou AMH) durante algum período da vida embrionária, pois há sinais de virilização, mas nesse momento, as gônadas não existem mais, pois regrediram. O fenótipo pode variar de diversas maneiras, conforme a fase em que se deu a regressão testicular.

Em todos esses indivíduos, ocorre hipogonadismo hipergonadotrófico com FSH > LH.

O diagnóstico desses pacientes será com cariótipo e biopsia gonadal, e o tratamento consiste em gonadectomia bilateral, correção cirúrgica da genitália ambígua interna e externa, se for o caso, e complementação com RH androgênica ou estrogênica,

conforme o sexo social.

Disgenesia gonadal mista

São indivíduos mosaicos (45,X/46,XY) cujo quadro clínico é de baixa estatura e algumas características sindrômicas semelhantes à síndrome de Turner, que desenvolvem disgenesia gonadal com hipogonadismo hipergonadotrófico. O tratamento é semelhante ao da síndrome de Turner, com hormônio do crescimento humano (hGH) na infância até o fechamento das epífises e RH durante a puberdade e vida adulta, mas neste caso o tratamento deve ser complementado com gonadectomia pela presença do cromossomo Y (risco de malignidade na gônada). Deve-se ainda proceder ao seguimento com rastreio de todos os acometimentos clínicos que podem acontecer na síndrome de Turner (risco de hipotireoidismo, malformações vasculares, coarctação, dissecção de aorta etc. Ver o Capítulo 17 – Síndrome de Turner e Síndrome de Klinefelter).

Hipoplasia de células de Leydig

É causada pela mutação no gene do receptor de LH (LH-r), herdado de forma autossômica recessiva.

As células de Leydig tornam-se cegas para o estímulo do LH, então não se proliferam e sofrem hipoplasia, de modo que o testículo não secreta testosterona adequadamente. No entanto, as células de Sertoli e a secreção de AMH são normais.

Portanto, ocorre fenótipo feminino, com genitália externa feminina ou um pouco ambígua (dependendo da quantidade de testosterona que o testículo foi capaz de secretar na vida embrionária), com ausência de ductos mullerianos e presença de derivados wolffianos geralmente normais. Ocorre atraso puberal e, na investigação, percebe-se que o indivíduo é 46,XY e tem testículos (abdominais ou inguinais) e todos os derivados wolffianos. Há hipogonadismo hipergonadotrófico com LH muito alto, testosterona baixa e FSH normal.

O tratamento é com correção cirúrgica (orquiectomia e retirada dos derivados wolffianos) e RH estrogênica associada à dilatação vaginal.

Distúrbios do desenvolvimento sexual 46,XY por defeitos na

síntese da testosterona

Estes distúrbios correspondem a todos os quadros de hiperplasia adrenal com ambiguidade genital.

Deficiência de StAR

A herança é autossômica recessiva. A doença é muito rara, com cerca de 100 casos descritos na literatura, a maioria de japoneses.

A StAR é uma proteína responsável pelo transporte do colesterol da membrana externa para a membrana interna das mitocôndrias, regulando a esteroidogênese adrenal e gonadal (Figura 1.1), sendo a etapa limitante para a esteroidogênese. Na sua deficiência, esse transporte ocorre de maneira muito precária, e então as células não conseguem prosseguir adequadamente à esteroidogênese. Ocorre o acúmulo progressivo de colesterol dentro do citoplasma das células que estão estimuladas a sintetizar hormônios esteroides (no córtex adrenal e nos testículos e, a partir da puberdade, também nos ovários), de modo que esse excesso de colesterol se torna tóxico para a célula e provoca sua morte. No caso das adrenais e dos testículos, a morte celular já ocorre no período pré-natal. Os ovários, por sua vez, só são destruídos na época da puberdade.

Os pacientes têm deficiência de todos os hormônios da cadeia da esteroidogênese (glicocorticoides, mineralocorticoides e andrógenos), que são todos baixos. Geralmente há insuficiência adrenal com perda de sal, podendo haver morte na primeira infância. Se a deficiência não for completa, essa insuficiência adrenal pode ser apenas parcial. O hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) é alto, os hormônios esteroides são todos baixos, o sódio é baixo, o potássio é alto e a renina é alta com aldosterona baixa. Há hipogonadismo hipergonadotrófico. Não ocorre resposta dos hormônios esteroides após o teste de estímulo com cortrosina.

Os indivíduos 46,XY permanecem com o fenótipo feminino, pois não conseguem sintetizar andrógenos, enquanto os indivíduos 46,XX ficam também com fenótipo feminino, evoluindo para atraso puberal e amenorreia primária na adolescência. Não desenvolvem caracteres sexuais secundários.

Aos exames de imagem, notam-se adrenais aumentadas e gordurosas pelo depósito de colesterol, por isso essa doença também é chamada de hiperplasia adrenal congênita

– HAC lipoídica. Ocorre destruição das adrenais, pelo excesso de colesterol, dos testículos já na infância e dos ovários na fase puberal, pois antes disso a esteroidogênese desses indivíduos ainda está inibida, então não ocorre acúmulo de colesterol intracelular.

O diagnóstico é feito com o perfil hormonal associado aos exames de imagem e pesquisa da mutação no gene da StAR. O tratamento deve ser feito com glicocorticoides, mineralocorticoides, RH estrogênica e cirurgia para retirada de testículos e derivados wolffianos nos casos de indivíduos 46,XY.

Deficiência de colesterol desmolase (20,22-desmolase)

Causa uma deficiência muito grave dos três setores adrenais, que é incompatível com a vida, e morte intrauterina, por isso não há casos clínicos descritos dessa doença. Como na deficiência da StAR ainda é possível haver alguma síntese de hormônios esteroides (pois ainda há um discreto transporte de colesterol da membrana externa para a interna da mitocôndria na ausência de StAR, e as células adrenais são capazes de produzir o seu próprio colesterol em menor taxa), então a deficiência da StAR ainda pode ser compatível com a vida.

Deficiência de 3-beta-hidroxiesteroide desidrogenase 2

A herança é autossômica recessiva. Geralmente a deficiência é apenas parcial, e mais importante nas adrenais do que nas gônadas. Dessa maneira, ocorre HAC com aumentos de ACTH, de pregnenolona, 17-OH-pregnenolona e de-hidroepiandrosterona (DHEA). Todos os hormônios abaixo da enzima deficiente ficam baixos, inclusive cortisol e aldosterona (ocorre insuficiência adrenal com perda de sal, aldosterona baixa, renina alta, sódio baixo e potássio alto).

Como a síntese de testosterona é comprometida, os indivíduos 46,XY apresentam ambiguidade genital (hipovirilização). Já os indivíduos do sexo feminino sofrem ação da DHEA, que se torna muito alta, e com isso mostram uma pequena virilização também, que piora após a puberdade, quando o estímulo sobre a esteroidogênese é maior e, portanto, o acúmulo de DHEA aumenta. Por isso, ocorre ambiguidade genital em ambos os sexos (hipovirilização do menino e virilização da menina).

O diagnóstico será muito sugestivo pelo grande acúmulo de 17-OH-pregnenolona no teste da cortrosina, e confirmado por estudo genético.

O tratamento deve ser feito com reposição de glicocorticoides, mineralocorticoides e RH, conforme a orientação sexual da criança, associada às correções cirúrgicas de genitália interna e externa mais convenientes ao sexo social.

Deficiência de 17-alfa-hidroxilase

A herança é autossômica recessiva. Ocorre HAC com aumento de ACTH, pregnenolona, progesterona, desoxicorticosterona (DOCA) e corticosterona. A DOCA tem efeito mineralocorticoide importante. Então ocorre HAS com aumento de sódio e perda de potássio. Com isso, há inibição de renina e aldosterona sintase, de modo que a aldosterona é baixa, mas às vezes sua dosagem pode aparecer falsamente alta, já que nos exames laboratoriais a dosagem de aldosterona muito frequentemente cruza com a dosagem de DOCA. Por isso, o quadro é o de HAC com hipertensão arterial sistêmica (HAS) e hipopotassemia em 50% dos casos (os indivíduos com as formas parciais podem não ter HAS).

Não há quadro de deficiência de glicocorticoides, pois há aumento de corticosterona, que consegue se ligar ao receptor do cortisol e ter efeito glicocorticoide em altas doses.

Não há síntese de andrógenos. Portanto, os indivíduos XY mostram ambiguidade genital, enquanto os indivíduos XX têm fenótipo feminino perfeito, mas na puberdade ocorre atraso puberal, não desenvolvem caracteres sexuais secundários e apresentam amenorreia primária.

O diagnóstico é feito pelo acúmulo de progesterona, DOCA e corticosterona no teste da cortrosina, com confirmação por estudo genético.

O tratamento deve ser feito com reposição de glicocorticoide, RH conforme o sexo social e correção cirúrgica da genitália, nos casos dos indivíduos XY.

Deficiência de 17,20-liase

A herança é autossômica recessiva. Nesse tipo de deficiência enzimática não ocorre insuficiência de glicocorticoides nem de mineralocorticoides, mas há acúmulo de 17-OHP (17-hidroxiprogesterona) e 17-OH-pregnenolona, bem como deficiência na síntese de DHEA, androstenediona e testosterona.

Portanto, os indivíduos XY têm genitália ambígua ao nascimento e os XX têm

fenótipo feminino normal, mas com retardo puberal e amenorreia primária.

O tratamento dos indivíduos XY deve ser feito com correção na genitália associada à RH.

Deficiência de citocromo B5

O citocromo B5 é um cofator necessário para que a enzima 17-hidroxilase possa se transformar em 17,20-liase. Portanto, na sua deficiência, ocorre deficiência da atividade da 17,20-liase, com déficit de virilização nos indivíduos XY e com amenorreia primária e atraso puberal nos indivíduos XX.

Deficiência de 17-beta-hidroxiesteroide desidrogenase 3

A herança é autossômica recessiva. É a enzima que converte androstenediona em testosterona. Então, ocorre genitália ambígua nos indivíduos XY e genitália feminina normal nos XX (com retardo puberal e amenorreia primária).

Durante a puberdade, ocorre a ativação da função de outras isoformas de 17-beta-hidroxiesteroide desidrogenase (17-beta-HSD) presentes em tecidos periféricos, de modo que é possível, nesse indivíduo, ocorrer um pouco mais de conversão de androstenediona em testosterona e haver então mais virilização na puberdade. O excesso de androstenediona também pode ser convertido em estrona, e por isso causar ginecomastia.

As causas de genitália ambígua no indivíduo XY que se viriliza na puberdade são: deficiência de 17-beta-HSD 3 e deficiência da 5-alfa-redutase. A diferença é que na deficiência de 5-alfa-redutase não ocorre ginecomastia.

O diagnóstico é feito pelo quadro clínico de genitália ambígua com virilização na puberdade, ginecomastia, associada ao teste de estímulo com gonadotrofina coriônica humana (hCG) que mostra relação androstenediona/testosterona > 1 (utilizando a mesma unidade). Às vezes, os basais hormonais podem ser normais e a diferença só aparecer no teste de estímulo. O perfil hormonal mostra redução de testosterona e estrógeno, assim como aumento de LH, androstenediona e estrona.

O tratamento deve ser feito com RH e correção cirúrgica da genitália e da ginecomastia dos indivíduos XY.

Deficiência de POR

A herança é autossômica recessiva. A POR é uma proteína doadora de elétrons que é essencial para o funcionamento das enzimas da esteroidogênese do citocromo P450 tipo 2 (enzimas que ficam dentro do retículo endoplasmático) – 21-hidroxilase, 17-hidroxilase e 17,20-liase.

Na sua deficiência, ocorre grande acúmulo de progesterona, e deficiência de glicocorticoides, mineralocorticoides, testosterona e estrogênios.

Portanto, além de terem insuficiência adrenal com perda de sal, os indivíduos XY sofrem hipovirilização com genitália ambígua ao nascimento pela deficiência da testosterona, e os indivíduos XX sofrem um pouco de virilização pelo acúmulo de progesterona, que tem fraca ação androgênica.

Portanto, as deficiências de POR e de 3-beta-HSD 2 são as duas deficiência enzimáticas da esteroidogênese que podem causar genitália ambígua em ambos os sexos cromossômicos.

O diagnóstico é pelo estímulo com cortrosina, confirmado por estudo genético. O tratamento deve ser feito com reposição de glicocorticoides e mineralocorticoides, RH conforme o sexo social e a correção cirúrgica da genitália.

Distúrbios do desenvolvimento sexual 46,XY por defeitos na metabolização da testosterona

São causados pela deficiência da enzima 5-alfa-redutase (herança autossômica recessiva), responsável pela conversão de testosterona em de-hidrotestosterona (DHT), que é o seu metabólito mais ativo, responsável principalmente pela diferenciação da genitália externa masculina.

Ocorre que os indivíduos XY nascem com genitália externa ambígua, micropênis e genitália interna masculina completa, exceto pela ausência ou hipoplasia da próstata (que também depende da DHT para seu crescimento e desenvolvimento). A espermatogênese pode ser normal ou reduzida.

Na puberdade pode haver alguma virilização (assim como ocorre na deficiência de 17-beta-HSD 3), mas não ocorrem os caracteres sexuais mais dependentes de DHT como entradas temporais, pilificação corporal e facial, acne e aumento prostático. Por

isso, muitos indivíduos são criados como de sexo social feminino e mudam para o sexo social masculino na puberdade.

Não se sabe o motivo, mas essa doença não cursa com ginecomastia.

Laboratorialmente, a testosterona é normal ou alta, com redução da DHT e uma relação testosterona/DHT geralmente acima de 25 (> 20 basal; > 30 pós-estímulo com hCG ou no indivíduo púbere, que já tem aumento de LH).

Existe ainda um teste que dosa a relação dos metabólitos urinários dos esteroides sexuais que são metabolizados pela 5-alfa-redutase (a 5-alfa-redutase metaboliza outros hormônios além da testosterona, e na sua deficiência, os seus metabólitos 5-beta estarão reduzidos, enquanto os seus precursores 5-alfa estarão aumentados). Procede-se à dosagem dos derivados 5-beta/5-alfa, e encontram-se valores diminuídos na urina, inclusive em indivíduos pré-púberes ou até gonadectomizados, pois esses metabólitos não são produzidos exclusivamente pelas gônadas. Por isso, apesar de ainda pouco disponível, é um exame bastante útil para o diagnóstico.

O tratamento deve ser realizado com correção cirúrgica da genitália e RH, conforme o sexo social. Se o sexo social for masculino, a RH deve ser com doses altas de testosterona ou DHT tópica.

Distúrbios do desenvolvimento sexual 46,XY por defeitos na ação da testosterona

É uma doença de herança ligada ao X, que causa mutação no receptor androgênico, o qual pode ter resistência completa ou parcial à ligação com testosterona e DHT.

Na resistência completa (síndrome da insensibilidade completa aos androgênios [CAIS], ou síndrome de Morris), o fenótipo é sempre feminino perfeito, com genitália externa perfeitamente feminina, mamas normais, vagina curta e em fundo cego, mas com presença de testículos (às vezes encontrados em hérnias inguinais ou intra-abdominais), ausência de ductos mullerianos e presença ou não de derivados wolffianos vestigiais. A pilificação axilar e pubiana é escassa, e não há sinais androgênicos, como acne e oleosidade da pele e do cabelo. A estatura é mais alta do que o esperado para a menina (afinal, o sexo cromossômico é XY). A procura médica geralmente ocorre por amenorreia primária. O laboratório mostra cariótipo XY, níveis altos de testosterona e

estrógenos, com LH alto ou normal. O FSH é normal. A DHT pode estar normal, pois na ausência da ação da testosterona, a atividade da 5-alfa-redutase fica reduzida. O teste de estímulo mostra aumento normal ou exacerbado da testosterona, sem acúmulo de precursores. O tratamento é com gonadectomia, retirada de derivados wolffianos e RH estrogênica após a cirurgia.

Na resistência parcial – síndrome da insensibilidade parcial aos androgênios (PAIS) –, ocorre um quadro clínico muito variável conforme o grau da resistência, podendo haver quadros de genitália muito ou pouco ambígua, com variações também nos ductos de Wolff (mas os ductos mullerianos estão sempre ausentes, pois a secreção de AMH é normal). Sempre há ginecomastia, e o perfil hormonal se assemelha ao de CAIS (aumento de LH, testosterona e estradiol, sem acúmulo de precursores, com FSH normal). O tratamento é a correção cirúrgica da genitália com RH, conforme o sexo social.

Existe teste genético descrito, com várias mutações já estudadas.

Distúrbios do desenvolvimento sexual 46,XY associados à ingestão materna de esteroides sexuais

Se a gestante ingerir progestágenos em altas doses entre a 8ª e a 12ª semana de idade gestacional – IG (geralmente este tratamento é realizado em mulheres com ameaça de aborto, para tentar preveni-lo), pode haver desenvolvimento de hipospadia ou micropênis, pois a progesterona em altas doses pode competir com a testosterona pela metabolização da 5-alfa-redutase, de modo que há redução da DHT e, por isso, redução da virilização da genitália externa.

Já a ingestão de estrogênios na gestação não comprovou estar associada a nenhuma malformação genital.

Distúrbios do desenvolvimento sexual 46,XY associados a crescimento intrauterino restrito

Percebeu-se que em recém-nascidos com crescimento intrauterino restrito (CIUR) é maior a incidência de quadros de DDS 46,XY, mas a causa desse fenômeno ainda não

foi esclarecida. Talvez os indivíduos com CIUR apresentem menor secreção ou menor ação da testosterona.

Distúrbios do desenvolvimento sexual 46,XX por excesso de andrógenos fetais

Aqui se enquadram todos os tipos de HAC virilizante na menina. São causados por deficiência de alguma enzima da esteroidogênese que cause acúmulo de precursores com atividade androgênica na menina (deficiência de 21-hidroxilase, 11-beta-hidroxilase ou 3-beta-HSD 2 – todas de herança autossômica recessiva). São a causa mais comum de DDS 46,XX.

A genitália externa feminina pode ficar mais ou menos virilizada, conforme a classificação de Prader (desenvolvida para graduar a intensidade de virilização na genitália externa de meninas com HAC):

- Prader 1: clitoromegalia
- Prader 2: clitoromegalia e introito vaginal na forma de funil (mas ainda com abertura vaginal e uretral distintas), fusão posterior de grandes lábios
- Prader 3: clitoromegalia, pseudo-seio urogenital, com uretra esvaziando-se na vagina (orifício único no períneo), fusão labioescrotal parcial
- Prader 4: estrutura fálica, seio urogenital desembocando na base do falo e fusão labioescrotal completa
- Prader 5: estrutura fálica, uretra peniana (sem hipospadia) e fusão labioscrotal completa. Genitália masculina.

Deficiência de 21-hidroxilase

É a causa mais comum de HAC (95% dos casos). Há aumento de 17-OHP (a qual não é convertida em composto S, que se transformaria em cortisol) e de ACTH e dos precursores androgênicos (17-OHP → androstenediona → testosterona).

Pode causar virilização da genitália externa em várias intensidades diferentes. A genitália interna é feminina normal.

Diagnóstico com dosagem de 17-OHP maior que 10 ng/mℓ basal ou pós-teste da cortrosina (fazer cortrosina em todas as suspeitas, mesmo que a 17-OHP basal seja

normal).

O tratamento é feito com glicocorticoide de meia-vida curta, como acetato de cortisona ou hidrocortisona, até o fechamento das cartilagens epifisárias, depois pode-se mudar para corticoide de meia-vida mais longa, como prednisona ou dexametasona, no adulto. Avalia-se a necessidade de mineralocorticoide (fludrocortisona 200 a 250 μg/dia no recém-nascido, com redução gradual de dose até 50 μg/dia na vida adulta). A correção cirúrgica da genitália deve ser realizada idealmente antes dos 2 anos de idade.

Deve-se manter androstenediona e testosterona sempre normais. A 17-OHP não deve se normalizar, nem o ACTH. Caso se normalizem, indica-se supertratamento, com todos os riscos do excesso de glicocorticoides. Monitoram-se os sinais e sintomas de insuficiência adrenal, hipotensão postural, hiperandrogenismo, irregularidade menstrual, deve-se seguir massa óssea, velocidade de crescimento, peso, altura, idade óssea (IO). Deve-se fazer avaliações da pressão arterial, sódio e potássio para verificar a adequação da dose do mineralocorticoide. A atividade plasmática de renina (APR) ajuda nessa avaliação, mas a avaliação clínica é mais importante do que a laboratorial nesse aspecto.

Deficiência da 11-beta-hidroxilase

Essa deficiência compreende 5% das HAC. Não ocorre conversão do composto S em cortisol, então há redução do cortisol, com aumento de ACTH, composto S, 17-OHP, androstenediona e testosterona. Além disso, a DOCA não é convertida em corticosterona, de modo que ela se acumula (com efeito mineralocorticoide, HAS em 30% dos casos, redução da renina, hipernatremia, hipopotassemia, inibição da atividade da aldosterona sintase, redução da aldosterona).

O quadro clínico é de genitália ambígua no indivíduo XX (com vários espectros possíveis de ambiguidade), com HAS e hipopotassemia em 30% dos casos.

O diagnóstico é feito por aumento do composto S basal ou pós-cortrosina.

Procede-se ao tratamento com reposição de glicocorticoide da mesma maneira descrita para deficiência de 21-hidroxilase. Neste tipo de HAC, não há necessidade de reposição de mineralocorticoide, mas apenas no início do uso de glicocorticoide, pois há queda de ACTH, de DOCA e a aldosterona pode demorar algum tempo para

aumentar, uma vez que a renina estava suprimida. É feita a correção cirúrgica da genitália.

Deficiência de 3-beta-HSD 2

É causa rara de HAC e provoca acúmulo de pregnenolona, 17-OH-pregnenolona e DHEA. O excesso de DHEA na menina causa virilização da genitália e ambiguidade genital. No menino, a falta de testosterona causa virilização incompleta e ambiguidade genital. Há insuficiência de glicocorticoides e de mineralocorticoides.

O tratamento é com glicocorticoide e mineralocorticoide associados à correção cirúrgica de genitália.

Deficiência de POR

A herança é autossômica recessiva. A POR é um cofator importante para a ação das enzimas 21-hidroxilase, 17-hidroxilase e 17,20-liase. Na sua deficiência, a atividade dessas três enzimas fica comprometida. Consequentemente, há acúmulo principalmente de progesterona, que pode exercer um efeito virilizante nas meninas e insuficiente nos meninos (pela deficiência da testosterona), causando genitália ambígua em ambos os sexos.

Deficiência de aromatase placentária e fetal

A herança é autossômica recessiva. Causa aumento dos andrógenos, que não conseguem ser convertidos em estrógenos pela placenta. Ocorre aumento de testosterona, androstenediona, LH, FSH e queda de estradiol, estrona e estriol. Há virilização do feto feminino e também da mãe durante a gestação. Durante a vida pós-natal, há ausência de desenvolvimento puberal, atraso de IO, perda de pico de massa óssea, ovários policísticos e amenorreia. No indivíduo XY, há atraso de IO, perda de pico de massa óssea e infertilidade. O tratamento é feito com estrógeno.

Síndrome da resistência generalizada aos glicocorticoides

A herança é autossômica recessiva ou dominante. Ocorre aumento de ACTH e de cortisol, mas o cortisol não age muito bem no receptor, então há ativação de todo o eixo, com acúmulo de todos os precursores, inclusive os androgênicos, que virilizam a menina, e os mineralocorticoides, que causam HAS com supressão de renina. Ocorre

hiperplasia das adrenais. É uma situação de hipercortisolismo laboratorial, mas que cursa com quadro clínico de hipocortisolismo, excesso androgênico e de mineralocorticoides. O tratamento é realizado com doses muito altas de dexametasona.

Distúrbios do desenvolvimento sexual 46,XX por excesso de andrógenos maternos

Pode ocorrer por ingestão materna de testosterona ou progestágenos com ação androgênica durante o primeiro trimestre da gestação, ou por tumor materno virilizante, ou por HAC não tratada na mãe.

Distúrbios do desenvolvimento sexual de causa indeterminada

Agrupam o conjunto de pacientes com DDS de causa ainda não esclarecida, sem nenhuma alteração cromossômica, genética ou hormonal conhecida.

Formas não classificadas

■ Persistência dos ductos de Muller

Compreendem os indivíduos 46,XY com genitália externa masculina normal, mas persistência de derivados mullerianos por incapacidade das células de Sertoli secretarem AMH ou por defeito no receptor de AMH. Pode haver criptorquidia (a AMH é importante na descida testicular) e azoospermia com defeitos no epidídimo e nos ductos deferentes. Procede-se ao tratamento cirúrgico para retirada dos derivados mullerianos e correção da criptorquidia.

■ Micropênis

Deve-se afastar defeitos hormonais e gonadais (veja o Capítulo 18, sobre disfunção erétil e micropênis).

■ Hipospadia

A hipospadia é a abertura da uretra peniana fora do local ideal, que seria a extremidade da glande:

- Grau 1: abertura dentro da glande ou logo abaixo dela
- Grau 2: abertura no corpo do pênis
- Grau 3: abertura na base do pênis
- Grau 4: abertura no escroto ou no períneo.

Quarenta por cento das hipospadias estão associadas a outros defeitos do aparelho urogenital, principalmente nos graus ≥ 2. Idealmente, deveria ser afastada alguma disfunção androgênica nestes casos, apesar de a grande maioria não ter nenhuma causa hormonal identificada.

Transexualismo

O transexualismo é um distúrbio de identificação sexual, no qual o indivíduo não se identifica com seu sexo genético e anatômico e possui intenso desejo de mudar de sexo, para maior adequação ao seu sexo psíquico. Este indivíduo não possui nenhum tipo de disfunção hormonal ou ambiguidade genital, e a causa ainda permanece incerta. O diagnóstico desta condição é feito por meio de testes psicológicos, e o tratamento pode ser feito com cirurgia para mudança de sexo associada à terapia de reposição hormonal, conforme o sexo psíquico do paciente.

46,XX com agenesia de útero e vagina (síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser)

São mulheres com genitália externa feminina normal, função ovariana normal e caracteres sexuais femininos normais, mas com amenorreia primária. Na ultrassonografia, não se observa útero. A causa não é conhecida. O tratamento é realizado com dilatação vaginal com moldes de acrílico na época do início da atividade sexual.

Abordagem inicial de paciente com genitália ambígua

Anamnese. Deve-se investigar o uso de progestágenos ou medicamentos na gravidez, patologias maternas na gravidez (virilização materna?), desidratação fetal, idade da pubarca, telarca, menarca da criança (se já tiverem acontecido), presença de consanguinidade na família e casos anteriores de genitália ambígua na família.

Exame físico. Altura, peso, hidratação, pressão arterial, estigmas sindrômicos, avaliação da genitália (falo, orifícios perineais, hipospadia, fusão de pequenos lábios, bolsa bífida, inversão penoescrotal, hérnias inguinais etc.), pilificação, ginecomastia e história de virilização na puberdade.

Laboratório. Cariótipo (a pesquisa de *SRY* por PCR pode ser utilizada para definir o sexo genético mais rapidamente que o cariótipo), sódio, potássio, ureia, creatinina, colesterol (deve-se afastar síndrome de Smith-Lemil-Optiz), LH, FSH, ACTH, 17-OHP, 17-pregnenolona, progesterona, DHEA, sulfato de DHEA (s-DHEA), androstenediona, testosterona, DHT, cortisol, composto S, aldosterona e renina.

Testes dinâmicos. Os testes dinâmicos que podem ser úteis são:

- Teste de hCG, para avaliar defeitos de síntese de testosterona e deficiência de 5-alfa-redutase. O diagnóstico de defeito de síntese de testosterona é baseado na elevação do esteroide imediatamente acima do defeito enzimático, com a relação precursor/testosterona > 1 (na mesma unidade), exceto pelo diagnóstico de deficiência da 5-alfa-redutase, em que a relação testosterona/DHT deve ser > 25 (> 20 no basal e > 30 no pós-estímulo). Em uma resposta normal ao hCG, a testosterona deve aumentar para valores entre 150 e 1.000 ng/dℓ. Abaixo de 150 ng/dℓ, indica deficiência na formação da testosterona e acima de 1.000 ng/dℓ indica hiper-resposta (típica de insensibilidade androgênica ou deficiência de 5-alfa-redutase). Como fazer o teste de hCG:
  - Pré-púberes < 2 anos: hCG 50 a 100 UI/kg, via intramuscular, dose única. Deve-dosar tempo 0, pós-48 h e pós-72 h
  - Pré-púberes > 2 anos: hCG 50 a 100 UI/kg/dose, quatro doses com intervalo de 4 dias entre cada dose. Deve-se dosar basal, pós-72 e pós-96 h
  - Pós-púberes: hCG 6.000 UI IM em dose única. Dosar basal, pós-48 e pós-72 h:
    - Basal: Na, K, LH, FSH, ACTH, 17-OHP, progesterona, 17-OH-pregnenolona, s-DHEA, androstenediona, testosterona, DHT, estradiol (E2), cortisol, composto S, aldosterona e renina
    - Tempos: progesterona, 17-OHP, 17-OH-pregnenolona, s-DHEA, DHEA, androstenediona, testosterona, DHT, E2, hCG
- Teste da cortrosina, para avaliar HAC por defeito de 21-hidroxilase, 11-hidroxilase ou 3-beta-HSD: administração de 250 μg de cortrosina intravenosa e dosagem de

cortisol e dos precursores que se quer estudar (principalmente a 17-OHP) nos tempos 0, 30 e 60 min. Valores de 17-OHP > 10 ng/mℓ confirmam o diagnóstico de HAC. Em mulheres na menacme, deve-se fazer sempre no período folicular para que não haja interferência dos androgênios produzidos pelo corpo lúteo

- Teste de depressão com dexametasona, para identificar se o esteroide em excesso é produção adrenal ou gonadal: dexametasona 0,5 mg, via oral, 6/6 h por 4 dias, com dosagem basal e no quinto dia do ACTH, cortisol, e todos os hormônios esteroidais que se deseja estudar (testosterona, androstenediona, 17-OHP, 17-OHP-pregnenolona, composto S, DHEA, s-DHEA etc.).

Exames de imagem. USG pélvica, genitografia (uretrocistografia retrógrada) e tomografia computadorizada (TC) adrenal, se houver suspeita de tumor adrenal.

Sugestões de leitura

Federman DD. *Abnormal sexual development. A genetic and endocrine approach to differential diagnosis.* Philadelphia: WB Saunders, 1967.

Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA. LWPES1/ESPE2 Consensus Group. Consensus statement on manageme of intersex disorders. *Arch Dis Child.* 2006;91:554-62.

Maclaughlin DT, Donahoe PK. Sex determination and differentiation. *N Engl J Med.* 2004;350:367-78.

Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Disorders of sex development. In: Melmed S, Polonsky K Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams textbook of endocrinology.* 12.ed. Philadelphia: Saunders; 2011.

Saad M, Maciel R, Mendonça B. Distúrbios da determinação e diferenciação sexual. In: Saad M, Maciel R, Mendonça B. *Endocrinologia.* São Paulo: Atheneu; 2007.

Vilar L. Investigação diagnóstica das desordens da diferenciação sexual. In: Vilar L. *Endocrinologia clínica.* 4.ed. São Paulo: Guanabara Koogan; 2009.

17

Síndrome de Turner e Síndrome de Klinefelter

Síndrome de Turner

É a causa mais frequente de falência gonadal primária no sexo feminino (1:2.000 nascimentos).

Epidemiologia

Cinquenta por cento dos indivíduos têm cariótipo 45,X e os outros 50% são mosaicos ou outras variantes em que há perda parcial ou total do segundo cromossomo sexual. Essa perda pode ter vindo de origem materna ou paterna (45,X/46,XX; 45,X/47,XXX etc.).

Quadro clínico

O quadro clínico habitual é o de uma menina de baixa estatura desde o nascimento (dois terços da baixa estatura da menina com síndrome de Turner são explicados pela deficiência de um dos genes *SHOX*, e 1/3 pela deficiência de outras porções do cromossomo X), podendo apresentar sinais clínicos como pescoço curto e alado; deformidade de Madelung na ulna; deformidades torácicas, como tórax em escudo; hipertelorismo mamário; cúbito valgo; geno valgo; encurtamento do quarto metacarpo e do metatarso; micrognatia; boca pequena; palato em ogiva; anormalidades dentárias; epicanto; ptose; orelhas proeminentes; implantação baixa de cabelos em tridente; deformidade na drenagem da orelha média com otites de repetição, podendo haver hipoacusia; anormalidades da aorta (coarctação ou valva bicúspide); alterações renais (rim em ferradura, duplicação renal, hidronefrose); lesões de pele (nevos, queloides, linfedema de extremidades), de trato gastrintestinal (TGI; telangiectasias, hemangiomas,

sangramento de TGI, câncer colorretal); autoimunidade (Hashimoto, artrite reumatoide, diabetes melito tipo 1, doença celíaca); obesidade, diabetes melito tipo 2; síndrome metabólica; hipogonadismo hipergonadotrófico e prejuízo do pico de massa óssea.

O hipogonadismo pode variar bastante, conforme o cariótipo da paciente. Em pacientes 45,X pode-se iniciar um aumento de hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH) – com FSH > LH – desde os 2 a 5 anos de idade, com maior aumento na puberdade. Nesses casos, ocorre disgenesia gonadal, com ovários fibrosos em fita, útero infantil (< 3,4 cm de comprimento, < 3 cm^3 de volume) e infertilidade. Em casos mosaicos, entretanto, dependendo do número de células normais remanescentes, 20 a 30% da função ovariana é preservada e, dessa maneira, pode haver desenvolvimento de caracteres sexuais secundários espontaneamente. Dois a três por cento das meninas com síndrome de Turner podem menstruar normalmente e, em casos raros, engravidar.

Diagnóstico

O diagnóstico geralmente é feito durante a investigação de baixa estatura pós-natal em menina associada a um quadro de hipogonadismo hipergonadotrófico e aos achados fenotípicos dessa doença. O padrão-ouro para diagnóstico é o cariótipo.

O estudo genético costuma ser feito inicialmente por citogenética. Em pacientes que apresentarem marcadores cromossômicos cuja origem não foi esclarecida por citogenética, ou naqueles que apresentarem virilização, deve-se também pesquisar presença ou não de material de Y por genética molecular. As regiões de Y que devem ser pesquisadas são as associadas a tumores gonadais, como gonadoblastoma (*locus* GBY). Destas, a principal é a região centromérica TSPY. Nãoestá indicado pesquisar o *SRY*, pois este gene nada tem a ver com tumorigênese gonadal.

Portanto, sempre ao diagnóstico ou em paciente que ainda não se tem o estudo genético, deve-se fazer um cariótipo na primeira consulta por citogenética.

Tratamento

O tratamento deve ser feito com:

- Hormônio do crescimento humano (hGH) durante a infância para otimizar o crescimento. Utiliza-se 0,15 UI/kg/dia de hormônio do crescimento (GH)

subcutâneo à noite. Pode-se iniciar o tratamento já desde a primeira infância, depois dos 2 anos de idade, caso já se saiba o diagnóstico. Mantém-se o uso de hGH até idade óssea de 14 anos e velocidade de crescimento (VC) < 2 cm/ano

- Terapia de reposição hormonal (RH) para indução da puberdade, como em qualquer outro hipogonadismo congênito. Não se deve iniciar antes dos 12 anos, a não ser que a estatura já esteja maximizada. Antes de iniciar a RH, deve-se dosar gonadotrofinas para ter certeza de que a paciente não iniciaria uma puberdade espontânea:
    - Iniciam-se estrogênios equinos conjugados (EEC) 0,15 mg/dia, mantidos por 12 a 18 meses até mamas M3/M4
    - Aumenta-se a dose de EEC para 0,30 mg/dia, mantendo-a mais 6 meses
    - Aumenta a dose de EEC para 0,625 mg e associa-se acetato de medroxiprogesterona 5 a 10 mg, por 10 a 12 dias do mês:
        - Geralmente leva 1 a 2 anos até a paciente conseguir menstruar, pois é importante que o útero se desenvolva, se torne maduro e com endométrio estrogenizado. Mantém-se a RH até os 50 anos de idade; depois deve ser interrompida
- Rastreio de outras malformações e dos riscos associados à síndrome:
    - 1ª consulta: cariótipo
    - 1ª consulta em adulta: gonadotrofinas e ultrassonografia (USG) pélvica
    - Peso, altura, Z da altura, índice de massa corporal (IMC), circunferência de abdome, pressão arterial [hipertensão arterial sistêmica (HAS) em 50% das pacientes]
    - Função tireoidiana anual e autoanticorpos a cada 2 anos (risco de tireoidite autoimune, hipo e hipertireoidismo)
    - Glicemia de jejum, lipídios, funções hepática e renal anual
    - Rastreio para doença celíaca (antiendomísio e antitransglutaminase a cada 5 anos)
    - Pesquisa de sangue oculto nas fezes (PSOF) anual (alto risco de doenças inflamatórias intestinais, malformações vasculares em trato gastrintestinal e risco aumentado em 5 vezes de neoplasia de cólon)
    - Densitometria mineral óssea (DMO) a cada 5 anos (risco de baixa massa óssea e osteoporose)

- Ecocardiograma a cada 5 anos. Se o arco aórtico for > 3 cm, repetir anualmente. Se houver coarctação de aorta ou outra cardiopatia estrutural, deve ser feito o seguimento com cardiologista. Pode haver aorta bicúspide, estenose ou insuficiência aórtica, e há aumento de risco de dissecção de aorta. A angiorressonância é mais sensível para detecção de coarctação de aorta no seu trajeto ascendente e descendente intratorácicos do que o ecocardiograma, mas a disponibilidade desse exame e seu alto custo tornam o ecocardiograma o exame mais utilizado para esse rastreio. Deve-se considerar o pedido de angiorressonância na presença de outros fatores de risco para dissecção de aorta, como HAS
    - USG renal inicial. Se houver alguma malformação, acompanha-se com USG rena e urocultura a cada 3 anos
    - Avaliação oftalmológica de rotina (risco de ambliopia)
    - Avaliação odontológica aos 8 a 10 anos, pois o uso de GH pode causar alteraçõ no crescimento da arcada dentária
    - Avaliação de otorrinolaringologia e audiometria a cada 3 a 5 anos, a partir dos 6 anos de idade, pelas otites de repetição e pelo risco de perda auditiva
- Gonadectomia, caso seja detectado material do cromossomo Y
- Deve-se estimular exercício físico e dieta adequada para manutenção de peso, em virtude do alto risco de síndrome metabólica
- Estimulam-se ingesta de cálcio adequada e manutenção de bom nível de vitamina D, pelo risco de baixa massa óssea e osteoporose
- Aconselhamento a respeito de gravidez: pode ocorrer em < 5% das pacientes espontaneamente. Quarenta por cento dos conceptos evoluem para abortamento espontâneo ou morte perinatal. Dos nascidos vivos, 37% de incidência de anomalias cromossômicas, como síndromes de Turner, de Down e malformações congênitas. Opção para fertilidade é a doação de oócito e fertilização *in vitro*.

Síndrome de Klinefelter

É a causa mais comum de insuficiência gonadal primária no sexo masculino (prevalência de 1:500 a 1.000 homens). Afeta tanto a espermatogênese quanto a

produção de testosterona. Geralmente ocorre em mães com idade mais avançada. Consiste principalmente em indivíduos 47,XXY por não disjunção meiótica de um cromossomo sexual na meiose. Podem também ser mosaicos por não disjunção de um cromossomo sexual durante uma divisão mitótica do embrião, ou vários outros tipos de combinação, como 48,XXXY; 46,XY/47,XXY; 45,X/47,XXY etc.

Quadro clínico

O quadro clínico habitual é de um indivíduo do sexo masculino, com alta estatura (pela presença de três genes *SHOX* associados eventualmente a um hipogonadismo), testículos pequenos e fibróticos (na biopsia testicular: redução e hialinização dos túbulos seminíferos, hiperplasia das células de Leydig e ausência de espermatogênese), azoospermia ou oligoospermia com infertilidade (mas, eventualmente, podem até ter fertilidade, dependendo do grau de comprometimento testicular), micropênis, ginecomastia e pouca pilificação facial e genital. Pode haver criptorquidia. Não há ambiguidade genital. A genitália interna também é completamente masculina. Pode haver algum retardamento mental e agressividade.

Geralmente, a partir da adolescência começa a haver elevação de LH e FSH (FSH > LH). Ocorre primeiro aumento de FSH pela falência inicialmente das células de Sertoli e, posteriormente, elevação de LH pela falência da esteroidogênese testicular pelas células de Leydig. O indivíduo pode apresentar hipogonadismo hipergonadotrófico já na puberdade ou, às vezes, a função esteroidogênica gonadal pode durar mais algum tempo e só evoluir para hipogonadismo franco na vida adulta. O hipogonadismo pode trazer como consequência um baixo pico de massa óssea.

Outras malformações presentes nessa síndrome que precisam ser rastreadas são: doença valvular aórtica, aneurismas de aorta, neoplasias, como câncer de mama, leucemia, linfoma e tumor mediastinal, diabetes melito tipo 2, tireoidopatia, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), osteoporose, lúpus eritematoso sistêmico (LES), doenças tromboembólicas e doenças cerebrovasculares.

Diagnóstico

O diagnóstico geralmente é feito quando um adolescente ou adulto procura ajuda médica por quadro clínico de hipogonadismo ou alta estatura e apresenta fenótipo clássico. O padrão-ouro para o diagnóstico é o cariótipo.

Tratamento

O tratamento consiste em terapia de reposição hormonal androgênica nos pacientes que já apresentam hipogonadismo hipergonadotrófico, cirurgia plástica para correção de ginecomastia, se necessário, rastreio de outras malformações (com ecocardiograma, DMO, USG renal e exames laboratoriais gerais para avaliar função tireoidiana hemograma, lipidograma, glicemia e perfil metabólico) e seguimento geral.

Sugestões de leitura

Amory JK, Anawalt BD, Paulsen CA, Bremner WJ. Klinefelter's syndrome. *Lancet.* 2000;356:333-5.

Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Morbidity in Turner syndome *Journal of Clinical Epidemiology.* 1998;51:147-58.

Gravholt CH. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005;49:145-56.

Harnden DG Carcinoma of the breast and Klinefilter's syndrome. *J. Med. Genet.* 1971;8:460.

Saenger P, Wikland KA, Conway GS, Davenport M, Gravholt CH, Hintz R *et al.* Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2001;86:3061-9.

Salenblatt JA, Bender BG, Puck MH et al. Pituitary-gonadal function in Klinefelter syndrome before and duri puberty. *Pediatr Res.* 1985;19:82-6.

Savendahl L, Davenport ML Delayed diagnosis of Turner's syndrome: proposed guidelines for change *J Pediatrics.* 2000;137:455-9.

18

Disfunção Erétil e Micropênis

Disfunção erétil

A disfunção erétil é a incapacidade persistente de se obter ou manter uma ereção adequada para atividade sexual satisfatória em 50 a 75% das tentativas.

Epidemiologia

A prevalência aumenta com a idade e com as comorbidades, mas apenas 30% dos pacientes procuram ajuda médica. Está presente em menos de 10% dos homens com menos de 45 anos e em 75% daqueles com mais de 80 anos.

Fisiologia da ereção

1. O sistema nervoso central (SNC) produz estímulos psicogênicos (desejo, percepção visão, olfato etc.)
2. Estímulos sensoriais no pênis fazem arco reflexo para continuidade do processo
3. Ativação parassimpática sobre os nervos autônomos do pênis, com aumento de acetilcolina
4. Relaxamento da musculatura lisa vascular dos corpos cavernosos
5. Vasodilatação das artérias penianas [promovidas por aumento local de óxido nítrico (NO), guanosina monofosfato (cGMP) e adenosina monofosfato cíclico (cAMP) com aumento do fluxo sanguíneo
6. O sangue acumulado nos sinusoides comprime as veias penianas contra a túnica albugínea rígida, reduzindo a drenagem venosa do pênis
7. Contração da musculatura pélvica do isquiocavernoso e do bulbocavernoso
8. Rigidez peniana.

Etiologias

Psicogênica. É a causa mais comum, principalmente nos indivíduos mais jovens, representando 70% dos casos. Em indivíduos com menos de 20 anos, chega a 95% dos casos. Causada por medo, temor no desempenho, constrangimento, ansiedade, estresse, depressão, esquizofrenia e problemas pessoais

Neurogênica. Doenças de Parkinson e Alzheimer, acidente vascular cerebral (AVC), esclerose múltipla, traumatismo cranioencefálico (TCE), alcoolismo (além de causar hipogonadismo, pode causar alterações estruturais de SNC, impedindo a primeira fase da ereção), lesão medular, cirurgia pélvica ou radioterapia pélvica (com destruição das fibras nervosas autônomas)

Drogas. Anti-hipertensivos, antidepressivos, anticonvulsivantes, ansiolíticos, antipsicóticos, antiandrogênicos (finasterida), álcool, opioides, tabagismo, estatinas, ranitidina, plasil, interferona alfa

Hormonal (3 a 6% dos casos). Hipogonadismo, hiperprolactinemia, hipotireoidismo ou hipertireoidismo, síndrome de Cushing

Diabetes melito. É uma grande causa de disfunção erétil e pode contribuir para essa complicação pelo comprometimento de grandes vasos por aterosclerose, disfunção endotelial com perda de vasodilatação de pequenos vasos, neuropatia autonômica, uso de medicações como anti-hipertensivos, estatinas, hipoglicemias, medo e fatores emocionais

Disfunção vascular. Aterosclerose, trauma, disfunção veno-oclusiva (doença de Peyronie, envelhecimento da túnica albugínea, diabetes melito)

Doenças sistêmicas. Insuficiência renal crônica, cirrose hepática, insuficiência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), insuficiência coronariana doença arterial periférica, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) etc.

Fatores de risco

Os fatores de risco da disfunção erétil são idade, diabetes melito (aumenta em 3 vezes o risco), doenças cardiovasculares, uso de álcool, drogas, medicamentos, tabagismo, hiperplasia prostática benigna, hipertensão arterial, dislipidemia, insuficiência renal crônica, DPOC, obesidade, síndrome metabólica, cirurgia ou radioterapia pélvica.

Investigação

Anamnese. Avalia-se bem a queixa (deve-se diferenciar perda de libido de dificuldade para ejaculação ou para atingir o orgasmo), comorbidades e fatores de risco, uso de medicações, histórico de desenvolvimento de caracteres sexuais secundários, alterações psicológicas, drogas e vícios. Sugerem causa psicogênica: início abrupto, redução da libido, preservação das ereções matutinas e noturnas, relação com estresse e com alguma parceira sexual específica

Exame físico. Estado geral, caracteres sexuais secundários, avaliação da genitália (alguma malformação ou alteração anatômica). Deve-se palpar os pulsos de membros inferiores e avaliar os reflexos e a sensibilidade de membros inferiores e de períneo, sensibilidade peniana e perianal

Laboratório. Hemograma, função renal e hepática, glicemia, hemoglobina glicada, lipídios, testosterona, prolactina, função tireoidiana, urina tipo 1. Se houver suspeita de síndrome de Cushing, rastreio para hipercortisolismo. Em caso de suspeita de distúrbio de desenvolvimento sexual, solicita-se cariótipo

Outros testes. Teste de ereção com sildenafila 50 a 100 mg por via oral (VO), avaliação de tumescência peniana noturna (deve-se diferenciar causa psicogênica de orgânica), Doppler de artérias cavernosas, arteriografia de artérias pudendas (se candidato à cirurgia de reconstrução arterial), estudo eletrofisiológico dos nervos genitais. Esses testes mais específicos devem ser avaliados pelo médico urologista.

Tratamento

- Apoio da parceira
- Tratamento de causas predisponentes e fatores de risco detectados
- Psicoterapia
- Suspensão de drogas contribuintes
- Tratamento de hipogonadismo nos casos diagnosticados
- Uso de agonista dopaminérgico, se houver hiperprolactinemia
- Uso de inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5): inibem a enzima que inativa o cGMP em guanosina monofosfato (GMP), que medeia a ação do NO em permitir a vasodilatação arterial. Para que haja resposta, é necessário que a via de geração do NO esteja íntegra e haja estímulo sexual para ativá-lo. Os inibidores de PDE5 podem produzir alguns efeitos colaterais, como cefaleia, rinite, *flushing*, dispepsia,

queixas visuais, dor muscular e tonturas. É preciso cuidado com hipotensão – contraindicação absoluta de uso de inibidores da fosfodiesterase se o paciente usou nitrato nas últimas 24 h, pois o somatório dos efeitos anti-hipertensivos de ambas as medicações pode causar hipotensão grave com síncope, infarto agudo do miocárdio e AVC:

- Sildenafila (Viagra®, comprimidos de 25 e 50 mg): 25 a 100 mg VO, 1 h antes do coito
- Vardenafila (Levitra®, comprimidos de 5, 10 e 20 mg): 5 a 20 mg, 30 a 60 min antes do coito
- Tadalafila (Cialis®, comprimido de 20 mg: 1 comprimido, 30 min antes do coito. Só repetir após 48 h; Cialis® diário, comprimido 5 mg: 1 comprimido 1 vez/dia em qualquer horário). Contém lactose
- Existe grande variação interindividual na resposta ao uso de cada um dos tipos de inibidores da PDE5, tanto quanto potência, eficácia, início de ação e efeitos colaterais. Se os efeitos não forem tão bons com uma das drogas, vale a pena fazer um teste terapêutico com outra opção de inibidor de fosfodiesterase

- Cloridrato de iombina (Yomax®): é um bloqueador alfa-adrenérgico de ação central e periférica. É menos potente que os inibidores de PDE5. Dose usual: 1 a 2 comprimidos de 5,4 mg 3 vezes/dia
- Fentolamina (Vigamed®, Herivyl®, comprimido de 40 mg): antagonista alfa-adrenérgico. Baixa eficácia. Dose usual: 1 a 2 comprimidos/dia
- Alprostadil: é uma prostaglandina sintética, que causa vasodilatação arterial. Pode ser via supositório uretral ou via injeção intracavernosa (última tentativa para quem não respondeu a nenhuma droga oral antes de se indicar prótese cirúrgica)
- Aparelhos de tumescência a vácuo
- Prótese peniana
- Revascularização peniana, se houver problema vascular.

Micropênis

É um pênis de formação anatômica normal cujo comprimento medido da sínfise púbica até a exposição da glande tem um Z-score < –2,5 para idade. Geralmente, o pênis atinge

seu tamanho definitivo aos 16 anos de idade e 80% dos pênis eretos situam-se entre 11 e 16 cm, sendo 14 cm a medida mais comum. A maneira mais comum de aferir o comprimento do pênis é tracionando-o ao máximo e medindo-o do osso púbico à extremidade da glande. Essa técnica de aferição produz resultados muito próximos, esteja o pênis flácido ou ereto.

A Tabela 18.1 apresenta as referências consideradas para a média do comprimento do pênis e o comprimento considerado micropênis para cada faixa etária.

Etiologia

O micropênis decorre de algum defeito hormonal após 14 semanas de idade gestacional, pois antes disso causaria algum defeito de formação peniana, com genitália ambígua, e não defeito apenas no crescimento do pênis. A causa mais comumente detectada é o hipogonadismo, que pode decorrer de alguma causa genética ou não.

Causas

As causas de micropênis são: síndromes de Kallmann, de Klinefelter, de Prader-Willi, hipogonadismo congênito de alguma outra etiologia (hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático), deficiência de hormônio do crescimento (GH), alteração de SNC hipotireoidismo, idiopática.

Tabela 18.1 Referências para a média do comprimento do pênis e do micropênis por faixa etária.

Idade	Média (mm)	± DP (mm)	Micropênis (mm) (média – 2,5 DP)
0 a 12 meses	47	8	27
1 ano	51	8	31
2 anos	55	8	35
3 anos	61	9	38
4 anos	63	9	40
5 anos	67	9	44

6 anos	67	9	44
7 anos	69	10	44
8 anos	70	10	45
9 anos	70	10	45
10 anos	74	11	46
11 anos	78	12	48
12 anos	86	12	56
13 anos	101	12	71
14 anos	115	13	82
15 anos	129	15	91
16 anos	133	15	95
17 anos	143	16	103
18 anos	145	16	105

DP 5 desvio padrão.

Investigação

Anamnese. Como foi a gestação, uso de medicações na gestação, presença de alguma malformação genital, hipospadia ou micropênis na família, história familiar de consanguinidade, queixas pessoais de anosmia, queixas de infertilidade, outras queixas

Exame físico. Peso, altura, envergadura, avaliação da genitália, testículos, tamanho e consistência, pilificação, Z-score do comprimento do pênis, ginecomastia, criptorquidia, teste do olfato

Laboratório. Cariótipo, testosterona, hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo-estimulante (FSH), GH, fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1), IGFBP-(*IGF binding proteins 3*), cortisol basal, sódio, potássio, glicemia, hormônio tireoestimulante (TSH), tiroxina (T4) livre. Em caso de hipogonadismo hipogonadotrófico, deve-se testar todos os eixos hipofisários

Imagem. Ultrassonografia (USG) testicular, ressonância magnética (RM), sela túrcica RM de sulcos e bulbos olfatórios, se houver hipogonadismo hipogonadotrófico.

Tratamento

- Recém-nascido: testosterona 25 mg intramuscular (IM) mensal, por 3 a 4 meses
- Criança/adolescente: testosterona 100 mg/m^2 de superfície corporal 1 vez/semana, durante 4 meses.

A resposta geralmente é satisfatória, principalmente em lactentes e crianças com menos de 10 anos de idade.

Sugestões de leitura

Aslan TB et al. Etiological evaluation of patients presenting with isolated micropenis to an academic health care center. *Indian J Pediatr.* 2013.

Keenan HA. Do erectile dysfunction and cardiovascular disease have the same mechanism? *Eur Urol.* 2013.

Ludwig W et al. Organic causes of erectile dysfunction in men under 40. *Urol Int.* 2013.

Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Sexual dysfunction in men and women. In: Melmed Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM*Williams textbook of endocrinology.* 12.ed. Philadelphia: Saunders; 2011.

Nerli LB et al. Penile growth in response to hormone treatment in children with micropenis.*Indian J Urol.* 2013;29(4):288-91.

Shim YS et al. Effects of daily low-dose treatment with phosphodiesterase type 5 inhibitor on cognition, depression somatization and erectile function in patients with erectile dysfunction: a double-blind, placebo-controlled study. *Int J Impot Res.* 2013.

19

Ginecomastia

Desenvolvimento normal das mamas

Na vida fetal, ocorre a formação da aréola mamária e de ductos que se conectam a ela, de terminação cega. A formação das mamas fica então estacionada até o momento da telarca, quando as mamas passam a ser expostas a hormônios femininos e retomam o seu desenvolvimento. O estrógeno e a progesterona atuam de forma complementar para estimular o desenvolvimento normal da mama. O estrógeno promove o crescimento ductal, e a progesterona, o desenvolvimento alveolar. É na fase lútea (antes da menstruação, quando há grandes concentrações de progesterona e menores de estrógeno) que há maior taxa de proliferação celular nas mamas. A prolactina, na presença de estrógeno, estimula a proliferação epitelial da mama, e na presença de progesterona, participa da sua diferenciação lóbulo-alveolar. Geralmente, o desenvolvimento mamário se inicia na puberdade, mas só se completa inteiramente após uma gravidez.

O hormônio de crescimento (GH) e o fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) também são importantes para o desenvolvimento mamário.

As mamas masculinas podem se desenvolver inteiramente de forma idêntica às femininas, se forem expostas aos mesmos hormônios. Tanto o excesso de precursores androgênicos quanto o aumento da atividade da aromatase podem levar ao excesso de esteroides estrogênicos no homem e causar ginecomastia. Isso porque a enzima aromatase é capaz de converter a testosterona em estradiol (estrogênio mais potente) e a androstenediona em estrona (estrogênio um pouco mais fraco). No fígado, tanto o estradiol quanto a estrona são metabolizados em estriol, que é um estrógeno muito menos potente.

Em um homem normal, são produzidas diariamente 6 a 10 mg de estradiol e 2,5 mg de estrona pelos testículos, que correspondem a 15 e 5% dos estrógenos circulantes,

pois a maioria vem da aromatização periférica. A adrenal produz apenas 1% dos estrógenos circulantes em um homem.

Causas

Ginecomastia fisiológica

- Neonatal (devido aos altos níveis de estrógeno e progesterona maternos na gestação) podendo inclusive haver alguma secreção mamilar ("leite de bruxa"). Persiste por poucas semanas após o nascimento e depois regride
- Puberdade: geralmente bilateral, devido à baixa relação andrógenos/estrógenos decorrente da imaturidade testicular e da alta atividade da aromatase periférica, principalmente em meninos obesos. Ocorre em até 60% dos meninos, principalmente se houver história familiar positiva. Regride em até 3 anos, após maturidade testicular
- Velhice: devido ao surgimento de um hipogonadismo discreto associado a maior quantidade de tecido adiposo e, consequentemente, mais aromatização periférica.

Ginecomastia tumoral por aumento de estrógenos ou andrógenos

Tumores testiculares podem produzir grandes quantidades de andrógenos, e com isso haver muito substrato para aromatização periférica, aumentando a concentração de estrógenos, podendo ser este um fator predisponente à ginecomastia. Por exemplo: tumores de células intersticiais, de células de Leydig, de células de Sertoli, de células germinativas, tumores adrenais funcionantes produtores de andrógenos e tumores de outros locais com hiperatividade de aromatase (como carcinoma hepatocelular fibrolamelar).

Ginecomastia por aumento de estrógenos não tumorais

- Distúrbio de diferenciação sexual ovotesticular com produção de estradiol pela porção ovariana das gônadas
- Síndrome do excesso de aromatase por mutação ativadora no gene da aromatase
- Hiperplasia adrenal congênita (HAC; aumento de andrógenos sendo convertidos a estrógenos).

Ginecomastia por redução dos andrógenos

- Síndromes de Klinefelter e de Kallmann
- Anorquia, orquites, trauma testicular, castração, radiação testicular, deficiência da 3 beta-hidroxiesteroide desidrogenase (3-beta-HSD) tipo 2, deficiência da 17-beta-hidroxiesteroide desidrogenase (17-beta-HSD) tipo 3
- Qualquer causa de hipogonadismo masculino.

Ginecomastia por insensibilidade androgênica

Ocorre formação de mamas perfeitas no indivíduo com síndrome da completa insensibilidade aos androgênios (CAIS ou símbolo de Morris) por aromatização do excesso de andrógenos que se acumulam em estrógenos.

Ginecomastia por outras doenças

Insuficiência renal crônica. Ocorre hipogonadismo hipergonadotrófico por falência testicular

Cirrose. Ginecomastia por mecanismos ainda incertos. Sabe-se que ocorre aumento da globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG), reduzindo a testosterona livre, e aumento de estradiol pela baixa metabolização hepática em estriol

Doença medular. Pode cursar com bexiga neurogênica, complicando com infecções urinárias de repetição e falência gonadal com hipogonadismo hipergonadotrófico, atrofia testicular, redução de testosterona e ginecomastia

Tireotoxicose. Aumento de SHBG, que tem maior afinidade pela testosterona que pelo estrógeno, de forma que resulta em menos testosterona livre e mais estrógeno livre, agindo nas mamas

Obesidade. Muito tecido adiposo para aromatizar a testosterona associado ao hipogonadismo da obesidade com redução da testosterona

Vírus da imunodeficiência humana (HIV). Pode haver hipogonadismo hipo ou hipergonadotrófico, além da terapia antirretroviral, que também pode causar ginecomastia

Álcool. Toxicidade direta causando hipogonadismo central ou testicular e testosterona baixa, há maior metabolização da testosterona, aumenta a SHBG, reduzindo testosterona livre.

Ginecomastia por drogas

- Cremes de estrogênio
- Andrógenos (terapia hormonal androgênica)
- Antiandrógenos (espironolactona, ciproterona, finasterida, cimetidina, ranitidina)
- Inibidores de esteroidogênese (cetoconazol, espironolactona, etomidato)
- Maconha (é um fitoestrógeno)
- Álcool
- Digitálico, bloqueadores de canal de cálcio, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), betabloqueadores, amiodarona, metildopa, nitratos, estatina, fibrato
- Clomifeno
- Alguns quimioterápicos
- Haloperidol, diazepam, fenitoína, antidepressivos tricíclicos, anfetaminas, gabapentina, pregabalina, mirtazapina, paroxetina, olanzapina
- Terapia antirretroviral
- Terapia para tuberculose
- Teofilina
- Omeprazol, domperidona
- Heparina
- GH recombinante humano
- Metotrexato.

Ginecomastia idiopática

A ginecomastia idiopática corresponde a 50 a 75% dos casos.

Investigação

Anamnese. Uso de medicamentos e cremes, doenças sistêmicas, função gonadal (sinais e sintomas de hipogonadismo), como foi o início, progressão, bilateralidade, duração da ginecomastia, presença de dor, história familiar

Exame físico. Tamanho, bilateralidade, simetria, consistência, mobilidade, dor, nódulos ou massas fixas, descarga mamilar, sangramentos, retração de mamilo,

adenopatia axilar, outros achados ao exame físico de ambiguidade genital ou de hipogonadismo. Diferencia-se ginecomastia de lipomastia. Deve-se examinar testículos em busca de atrofia (considera-se hipogonadismo) e em busca de massas ou tumores testiculares. Deve-se verificar se há alteração de campo visual ou massa abdominal

Laboratório. Testosterona total e livre, estradiol, hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo-estimulante (FSH), SHBG, hormônio tireoestimulante (TSH), prolactina, funções renal e hepática, glicemia, gonadotrofina coriônica humana fração beta (beta-hCG), alfafetoproteína (marcadores tumorais). Cariótipo, se houver suspeita de doença cromossômica

Imagem. Ultrassonografia (USG) das mamas ou mamografia (deve-se confirmar que se trata de tecido mamário mesmo e não de lipomastia), USG testicular, exame de abdome (massa), se ocorrer aumento importante de estrógeno ou de beta-hCG e marcadores tumorais, ressonância magnética (RM) de hipófise, em caso de hipogonadismo hipogonadotrófico.

Tratamento

- Tratamento da causa de base (suspendem-se as drogas causadoras, operar tumores funcionantes etc.)
- Seguimento clínico, se houver suspeita de causas fisiológicas reversíveis como puberdade ou neonatal. No entanto, se o menino estiver muito incomodado com a ginecomastia puberal, pode ser tratado com tamoxifeno, clomifeno, raloxifeno ou danazol. Estudos mostraram que inibidores de aromatase são ineficazes nesses casos
- Tratamento medicamentoso: geralmente tem bons efeitos, se iniciado dentro dos 6 primeiros meses de aparecimento da ginecomastia, pois depois disso começa a haver muito tecido fibroso que não regride mais só com o tratamento clínico, sendo, às vezes, necessária a excisão cirúrgica do tecido mamário:
    - Terapia hormonal androgênica para pacientes com ginecomastia por hipogonadismo (lembrando que este mesmo tratamento também pode ser indutor de ginecomastia):
        - Testosterona
        - Di-hidrotestosterona (DHT)

- Danazol (progestágenos androgênico) – muitos efeitos colaterais
    - Inibidores da aromatase:
        - Anastrazol: 1 mg, via oral (VO), 1 vez/dia
        - Letrozol: 2,5 mg VO, 1 vez/dia
    - Antiestrógenos:
        - Tamoxifeno: 20 mg VO, 1 vez/dia. É o tratamento de escolha, pode ter bons resultados
        - Clomifeno: 100 mg VO, 1 vez/dia
- Tratamento cirúrgico para os casos de ginecomastia de longa duração, já na fase inativa de fibrose. Nesses casos, o tratamento medicamentoso não é mais capaz de causar sua regressão, e deve então ser cirúrgico com remoção de tecido glandular e lipossucção.

Sugestões de leitura

Braunstein GD. Aromatase and gynecomastia. *Endocr Relat Cancer.* 1999;6:315-24.

Glass AR. Gynecomastia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1994;23:825-37.

Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Testicular disorders. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams textbook of endocrinology.* 12th ed. Philadelphia: Saunders; 2011.

Miller WR, Jackson J. The therapeutic potential of aromatase inhibitors.*Expert Opin Investig Drugs.* 2003;12:337-51.

Thompson DF, Carter JR. Drug-induced gynecomastia. *Pharmacotherapy.* 1993;13:37-45.

Ting AC, Chow LW, Leung YF. Comparison of tamoxifen with danazol in the management of idiopathic gynecomastia. *Am Surg.* 2000;66:38-40.

20

Investigação de Amenorreia

Definição e tipos

- Primária: ausência de menarca em menina de 14 anos sem nenhum caractere sexual secundário ou em menina de 16 anos com caracteres sexuais secundários presentes
- Secundária: amenorreia por mais de 3 meses em mulher que já menstruou previamen

Causas

- Alterações anatômicas no trato reprodutivo
- Insuficiência ovariana primária
- Anovulação crônica com estrógeno presente
- Causas centrais (amenorreia por disfunção hipotalâmica)
- Obs.: sempre excluir causas fisiológicas como gravidez, lactação, menopausa, puberdade tardia e retardo constitucional de crescimento e desenvolvimento (RCCD – mais raro nas mulheres, ocorre em menos de 1% das meninas, que geralmente têm história familiar positiva, atraso de idade óssea, baixa estatura inicialmente, com estirão de crescimento mais tardio e sem comprometimento de estatura final).

Alterações anatômicas no trato reprodutivo causadoras de amenorreia

As principais alterações anatômicas congênitas causadoras de amenorreia (nestes casos, as meninas têm amenorreia primária, mas com desenvolvimento de todos os caracteres sexuais secundários normais) são: fusão ou aglutinação labial, hímen imperfurado, agenesia vaginal, aplasia ou hipoplasia de endométrio, agenesia mulleriana (síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Houser), septo vaginal transverso síndrome de insensibilidade completa aos androgênios (CAIS) ou síndrome de Morri

(cursa com ausência de derivados mullerianos).

As principais alterações anatômicas adquiridas causadoras de amenorreia (nestes casos, ocorre amenorreia secundária em mulher já com todos os caracteres sexuais secundários normais) são: sinéquias uterinas (síndrome de Ashermann) por doença inflamatória pélvica, infecções, inflamação, curetagem, radioterapia ou trauma uterino.

Nos casos de amenorreia por alterações anatômicas do trato reprodutivo inferior, os exames laboratoriais são todos normais, mas, ao teste com administração de estrógeno e progesterona, não ocorre sangramento.

O diagnóstico é realizado pelo exame físico, associado em alguns casos à ultrassonografia (USG) pélvica ou transvaginal e histeroscopia para casos específicos.

Insuficiência ovariana primária

As causas genéticas de insuficiência ovariana primária são: síndrome de Turner, disgenesia gonadal pura, disgenesia gonadal mista (45,X/46,XY), agenesia gonadal, mutação no *WNT4*, síndrome do X frágil (mutação do gene *FMR1* – deve ser pesquisado se houver amenorreia com retardamento mental e história familiar), mutação no receptor de hormônio luteinizante (LH-r) e no receptor de hormônio folículo-estimulante (FSH-r), galactosemia, deficiência de 17-hidroxilase ou 17,20-liase.

As causas adquiridas de insuficiência ovariana primária (levando à menopausa precoce) são: ooforite autoimune, radioterapia pélvica, quimioterapia, medicamentos, cirurgias pélvicas, ooforectomia, torção ovariana, síndrome de Savage (ovários resistentes às gonadotrofinas, com folículos ovarianos presentes, mas hipogonadismo hipergonadotrófico), idiopática (50% dos casos).

A insuficiência ovariana pode determinar amenorreia primária ou secundária, dependendo da idade em que aconteceu a insuficiência ovariana.

A insuficiência ovariana primária causa depleção de oócitos com queda de estrógeno, atrofia endometrial e amenorreia. Ocorre hipogonadismo hipergonadotrófico com FSH > LH. O FSH deve ser > 40 mUI/mℓ em pelo menos duas dosagens com intervalo de, pelo menos, 30 dias entre elas, para a confirmação da insuficiência ovariana. Os hormônios inibina e antimulleriano, se disponíveis, aparecem bem baixos, mostrando a insuficiência gonadal.

Os exames laboratoriais mostram hipogonadismo hipergonadotrófico (FSH > 40

mUI/mℓ com estrogênio geralmente < 20 pg/mℓ). Ao teste com estrogênio associado à progesterona, ocorre sangramento menstrual, mostrando que não há defeito na saída anatômica do sangramento, mas sim falta hormonal para possibilitar proliferação e descamação endometrial. Ao se fazer um ciclo hormonal com apenas progesterona, a menstruação não acontece, pois o útero não está suficientemente estrogenizado para possibilitar a proliferação endometrial.

Anovulação crônica com estrogênio presente

As causas de anovulação crônica são síndrome dos ovários policísticos (SOP; a mais comum, na grande maioria das vezes associada à resistência a insulina), hiperplasia adrenal congênita (HAC) não clássica, obesidade, síndrome de Cushing, hipo ou hipertireoidismo e tumores adrenais ou ovarianos funcionantes.

Nessas pacientes, ocorrem alterações no mecanismo de *feedback* entre os esteroides sexuais e os gonadotrofos, de modo que não há sincronia na produção hormonal, que perde seu ritmo e sua ciclicidade, ocorrendo então anovulação e infertilidade. Sem ovulação, o corpo lúteo não se forma, nem aumenta a produção de progesterona na segunda metade do ciclo e, desse modo, não ocorre a queda dos níveis séricos de progesterona que antecede o sangramento menstrual.

Como o útero está estrogenizado normalmente (ou até em excesso), ocorre sangramento menstrual após ciclo com progesterona.

Esse grupo de pacientes tem risco aumentado de carcinoma de endométrio devido ao excesso de estrogênio não adequadamente equilibrado pela produção de progesterona. Portanto, deve ser feito o tratamento da causa de base ou com anticoncepcionais ou progestágenos cíclicos, visando a antagonizar a ação proliferativa que o excesso de estrógenos exerce sobre o endométrio dessas pacientes.

Causas centrais de amenorreia por disfunção hipotalâmica

São exemplos de causas funcionais que geram amenorreia hipotalâmica (15 a 35% das amenorreias, que têm diagnóstico de exclusão): anorexia nervosa, exercício físico extenuante, perda de peso importante, estresse emocional, depressão grave, doenças sistêmicas graves e crônicas (insuficiência renal, hepática, síndrome da imunodeficiência adquirida humana, neoplasias etc.), hiperprolactinemia e hipotireoidismo. Resolvendo a causa de base, o hipotálamo volta a secretar os pulsos

de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) de maneira adequada e, então, a paciente volta a ter os ciclos menstruais regulares.

As causas anatômicas de amenorreia hipotalâmica são neoplasia de sistema nervoso central (SNC), cirurgia, radioterapia, doença infecciosa, inflamatória, granulomatosa, infiltrativa, hipofisite, encefalite, apoplexia hipofisária, síndrome de Sheehan etc.

As causas genéticas de amenorreia hipotalâmica são síndrome de Kallmann, hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático (HHI), mutações em genes como receptor de GnRH (GnRH-r), FSH-beta, LH-beta, PROP1 etc.

Esses casos cursam com valores de estrogênio, progesterona, LH e FSH baixos sendo, portanto, casos de hipogonadismo hipogonadotrófico. Apesar de as pacientes terem níveis de estrogênio e progesterona muito baixos, geralmente não cursam com sintomas vasomotores da menopausa, mostrando que talvez o aumento das gonadotrofinas tenha algum papel nesse tipo de sintomatologia. São causados por algum distúrbio na capacidade de o hipotálamo gerar os pulsos de GnRH de maneira adequada para estimular a ciclicidade adequada das gonadotrofinas e, com isso, os ciclos menstruais regulares.

Essas pacientes não apresentam sangramento ao teste da progesterona, mostrando que o nível estrogênico está baixo, insuficiente para proliferar o endométrio, mas sangram com o teste de administração de estrogênio associado à progesterona, mostrando que realmente se trata de um problema de deficiência hormonal, e não de defeito anatômico. Deve ser realizada uma ressonância magnética (RM) de sela túrcica para excluir causas anatômicas de amenorreia hipotalâmica.

Investigação diagnóstica

■ Anamnese

É preciso avaliar se é um caso de amenorreia primária ou secundária. Deve-se investigar a presença de outros caracteres sexuais secundários, sinais de hiperandrogenismo (acne, pilificação, sinais de virilização), dor pélvica cíclica, histórico familiar de puberdade e de menarca, histórico pessoal de peso e alimentação, exercícios físicos extenuantes, doenças intercorrentes, cirurgias prévias, uso de medicamentos, gestações ou abortos prévios, presença de galactorreia, cefaleia,

alterações visuais, traumas, queixas neurológicas, história dos ciclos menstruais prévios e presença de irregularidade menstrual prévia e de sinais de hipoestrogenismo (instabilidade de temperatura, fogachos, ondas de calor, sintomas vasomotores).

Exame físico

Deve-se avaliar peso, altura, curva de crescimento, presença ou não de caracteres sexuais secundários, galactorreia, hirsutismo, virilização, acne ou sinais de hiperandrogenismo, calvície de padrão androgênico, acantose nigricans, presença de hérnia inguinal (CAIS?) ou massa abdominal e sinais de síndrome de Cushing (estrias grossas violáceas, giba, obesidade central).

Exames laboratoriais

- Gonadotrofina coriônica humana fração beta (beta-hCG)
- FSH, LH, estrogênio, progesterona
- Prolactina
- TSH
- Hipogonadismo hipergonadotrófico: cariótipo, autoimunidade. Se disponíveis: inibi hormônio antimulleriano
- Sinais e sintomas de hiperandrogenismo: testosterona total e livre, globulina ligador do hormônio sexual (SHBG), teste da cortrosina para excluir HAC não clássica
- Suspeita de síndrome de Cushing: cortisol salivar, urinário, sérico à meia-noite, supressão pós-dexametasona
- Teste de privação com progesterona, se houver suspeita de anovulação crônica
- Teste com estrogênio associado à progesterona, se houver suspeita de hipoestrogenismo.

Teste de privação com progesterona

Acetato de medroxiprogesterona 5 a 10 mg VO, 1 vez/dia, durante 10 dias consecutivos, interrompendo-se em seguida.

Se a paciente menstruar, isso indica que o estrogênio está normal e que o problema é anovulação. Se não menstruar, significa que há privação estrogênica, portanto, prossegue-se para teste do estrogênio associado à progesterona.

Teste com estrogênio associado à progesterona

Procede-se a um ciclo de qualquer anticoncepcional oral (ACO) combinado que, depois, é interrompido, ou então um ciclo de 21 dias com Premarin 1,25 mg ou 2 mg de estradiol micronizado, acompanhado nos últimos 10 dias de acetato de medroxiprogesterona 10 mg/dia, interrompendo-se em seguida.

Se houver sangramento nesse teste, na ausência de sangramento no teste de privação com progesterona, significa que o problema é a falta de estrogenização (falência ovariana, se houver elevação de FSH, ou amenorreia hipotalâmica, se as gonadotrofinas estiverem baixas).

Se não houver sangramento nesse teste, significa que o problema é a falta de perviedade do trato reprodutivo (alteração anatômica).

Exames adicionais

- USG pélvica: presença e tamanho de ovários e útero, avaliando-se a espessura endometrial, presença de cistos ovarianos e tamanho, derivados mullerianos, vagina, trompas, derivados wolffianos, tumores etc.
- Histeroscopia ou histerossalpingografia: avaliar perviedade do trato reprodutivo
- USG ou tomografia computradorizada (TC) de abdome: avaliam-se as adrenais
- RM selar: se houver suspeita de patologia hipotálamo-hipofisária
- Teste olfatório e RM de sulcos e bulbos olfatórios: em casos de hipogonadismo hipogonadotrófico com suspeita de síndrome de Kallmann.

Tratamento

- Para causas anatômicas ou canaliculares: cirurgia
- Para hipogonadismo sem caracteres sexuais secundários: inicia-se terapia de reposição hormonal (RH) com estrogênio e progesterona de forma lenta e progressiva, conforme explicado de modo detalhado no Capítulo 14, sobre puberdade atrasada
- Para hipogonadismo com caracteres sexuais secundários: inicia-se RH dose plena
- Para hipogonadismo hipotalâmico funcional: corrige-se o distúrbio de base, trata-se a causa e a doença crônica que estão levando à amenorreia. Caso a doença de base

não possa ser tratada ou a mulher permaneça em amenorreia por mais de 6 meses, considera-se o uso de anticoncepcional oral de baixa dosagem para evitar o hipoestrogenismo com suas consequências clínicas na paciente, como a baixa massa óssea

- Hiperprolactinemia: trata-se a causa de base (agonista dopaminérgico, suspendem-se medicações causadoras de hiperprolactinemia)
- Hipotireoidismo: tratamento específico
- SOP: ACO com progesterona antiandrogênica, antiandrógenos, metformina, perda de peso, dieta, mudança de estilo de vida. Para infertilidade: clomifeno, análogo de GnRH (aGnRH) pulsátil. Ver Capítulo 22 – Síndrome dos Ovários Policísticos.

Sugestões de leitura

Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Physiology and pathology of the female reproductive axis. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams textbook of endocrinology*. 12.ed. Philadelphia: Saunders; 2011.

Piazza MJ. *Amenorreias*. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Reprodução Humana.

Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *Amenorreias com características sexuais presentes. Projetos Diretrizes.*

Vilar L. Abordagem diagnóstico-terapêutica da amenorreia. In: Vilar L. *Endocrinologia clínica*. 4ª ed. São Paulo: Guanabara Koogan; 2009.

Welt CK et al. *Etiology, diagnosis, and treatment of primary amenorrhea*. Up to Date.

21

Hirsutismo e Síndromes Hiperandrogênicas

Introdução

As síndromes hiperandrogênicas são causadas pelo excesso de hormônios androgênicos circulantes no plasma, que trazem consequências clínicas, como hirsutismo, acne, aumento da oleosidade da pele e do cabelo, irregularidade menstrual, infertilidade e abortamento precoce, podendo inclusive levar a sinais de virilização, como clitoromegalia, aumento de massa muscular, engrossamento da voz, padrão masculino de distribuição de pelos, alopecia androgênica e atrofia de parênquima mamário.

Por ser uma queixa clínica frequente no consultório médico do endocrinologista, é muito importante saber fazer uma correta diferenciação entre hirsutismo e hipertricose quando uma paciente se queixa de excesso de pelos corporais:

- Hirsutismo: presença de pelo terminal (pelo escuro, grosso, encaracolado, androgenizado) no corpo feminino em áreas androgênio-dependentes (face, tórax, dorso, região inferior do abdome, parte interna das coxas etc.)
- Hipertricose: aumento do pelo viloso (pelo fino, claro, liso, não androgenizado) em áreas androgênio independentes.

A escala de Ferriman avalia a presença de pelos terminais em nove áreas corporais, pontuando cada uma de 0 a 4 (Figura 21.1). Dessa maneira, é possível chegar a uma pontuação máxima de 36 pontos. Considera-se hirsuta uma mulher com *Ferriman ≥ 9*.

Exceto na planta dos pés, na palma das mãos e nos lábios, os folículos pilosos estão presentes em todo o resto do corpo, e no hirsutismo ocorre transformação do pelo viloso em pelo terminal devido à atividade dos hormônios androgênicos. Portanto, mulheres com queixa de hirsutismo devem ser investigadas para síndromes de hipersecreção androgênica ou para aumento de sensibilidade a esses hormônios.

Esteroidogênese ovariana

Tanto os ovários quanto as adrenais têm as enzimas necessárias para a síntese androgênica em mulheres. A estrutura anatômica do ovário é constituída pelo estroma e pelos folículos, formados pela camada externa (teca) e pela camada interna (granulosa). Nos ovários, a síntese androgênica pode ocorrer no estroma, desprezível antes da menopausa, mas muito importante após a menopausa e em situações patológicas, e nos folículos, variável conforme a fase do ciclo menstrual, aumentando na fase lútea.

O hormônio luteinizante (LH) estimula a teca a captar o colesterol e iniciar a esteroidogênese, até produzir a androstenediona. Uma parte da androstenediona é transformada em testosterona pela 17-beta-hidroxiesteroide desidrogenase (17-beta-HSD). As células da teca não têm 21 hidroxilase, e por isso não sintetizam cortisol nem aldosterona, toda a sua esteroidogênese é desviada para a síntese de andrógenos. A teca também não produz aromatase, de modo que não consegue converter a testosterona em estradiol.

O hormônio folículo-estimulante (FSH) estimula a granulosa. As células da granulosa contêm aromatase, e então recebem os andrógenos vindos da teca e os convertem em estrógenos (estradiol e estrona).

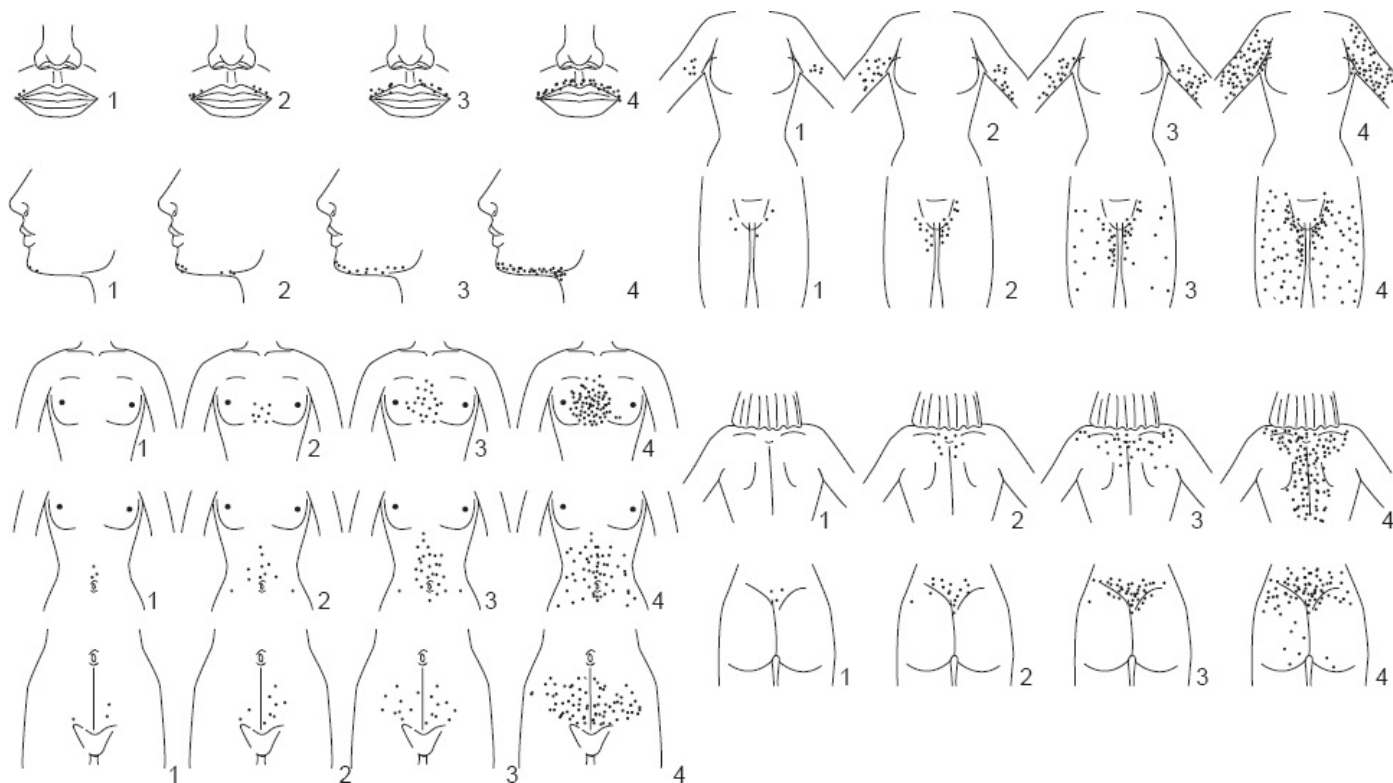



Figura 21.1 Escala de Ferriman.

Apesar de o controle da síntese ovariana já ser conhecido, o controle sobre a síntese adrenal ainda não foi plenamente elucidado, pois sabe-se que, além do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), há outros fatores estimuladores da camada reticulada adrenal ainda não muito bem conhecidos. Nas adrenais, os androgênios são sintetizados na camada reticulada.

Para mais informações sobre a produção de andrógenos, ler o Capítulo 1 – Esteroidogênese Adrenal.

Origem dos androgênios na mulher

A testosterona é o principal andrógeno circulante, seguida de androstenediona, de-hidroepiandrosterona (DHEA) e sulfato de DHEA (s-DHEA). Adrenais e gônadas dispõem de todo o aparato enzimático para a síntese desses esteroides a partir do colesterol. Outros tecidos, como subcutâneo, musculatura esquelética, fígado e cérebro, possuem algumas enzimas capazes de converter um hormônio esteroide em outro. Na unidade pilossebácea, androstenediona e DHEA podem ser convertidas em testosterona, e a testosterona pode ser convertida em de-hidrotestosterona (DHT).

- Testosterona (potência androgênica = 100):
  - 25% ovariana
  - 25% adrenal
  - 50% pela conversão periférica da androstenediona
- Androstenediona (potência androgênica 520):
  - 50% ovariana
  - 50% adrenal
- DHEA (potência androgênica 5 5):
  - 90% adrenal
  - 10% ovariana
- s-DHEA (potência androgênica mínima):
  - 100% adrenal
- DHT (potência androgênica 5 250):

- 100% periférico.

A 5-alfa-redutase, presente em vários tecidos periféricos, inclusive na unidade pilossebácea, é capaz de converter a testosterona em DHT, que é um androgênio 3 vezes mais potente. Como essa conversão ocorre em nível tecidual, a dosagem sérica de DHT pode não refletir sua concentração tecidual, de modo que mulheres com níveis séricos de andrógenos similares podem ter graus distintos de hirsutismo pela atividade diferente da 5-alfa-redutase dos seus folículos pilosos, que é quem determina a sensibilidade destes folículos aos andrógenos. A 5-alfa-redutase é estimulada pelos andrógenos e inibida pelos estrógenos e progestágenos.

Uma vez liberados na corrente sanguínea, a maior parte dos esteroides sexuais é transportada no sangue pela globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), cuja produção hepática é estimulada por estrógenos e inibida por andrógenos. As frações livres dos hormônios são as que estão biologicamente ativas. Portanto, diante da queixa de hirsutismo em uma mulher, é sempre importante dosar não apenas a testosterona total, mas também a testosterona livre ou a biodisponível. No entanto, caso a testosterona livre seja normal, pode ser que essa paciente tenha uma sensibilidade muito grande da unidade pilossebácea a esse nível de testosterona, devido a uma alta atividade local de 5-alfa-redutase, causando aumento local, não dosável, de DHT.

- Causam aumento de SHBG: gravidez, uso de estrogênios, hipertireoidismo, cirrose hepática
- Causam redução de SHBG: uso de androgênios, corticoides, hipotireoidismo acromegalia, obesidade com resistência a insulina.

Os andrógenos se ligam a receptores no citoplasma das células. O complexo androgênio-receptor é transportado para o núcleo e se liga ao ácido desoxirribonucleico (DNA), onde ativa a transcrição gênica, e, dessa forma, estimula todas as ações desse androgênio para essa célula.

Síndromes hiperandrogênicas

Diante de uma paciente com queixas de hiperandrogenismo, é importante verificar se os sinais clínicos são de hiperandrogenismo leve ou de um caso de virilização.

As síndromes hiperandrogênicas virilizantes são causadas por aumento da concentração plasmática de testosterona (a maioria dos casos com valores de testosterona > 200 ng/dℓ). Suas principais causas são tumores adrenais ou ovarianos, hiperplasia adrenal congênita (HAC) forma virilizante e hipertecose ovariana (hiperplasia do estroma cortical). A maioria se submeterá a tratamento cirúrgico ou, excepcionalmente, com agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), exceto HAC, tratada com corticoterapia.

As síndromes hiperandrogênicas não virilizantes cursam com testosterona pouco menos elevada (< 200 ng/dℓ), sem virilização, mas com quadro de acne, hirsutismo, alopecia, irregularidade menstrual etc. Suas principais causas são a HAC não clássica, síndrome dos ovários policísticos (SOP), medicamentos e formas idiopáticas de hirsutismo. A maioria terá tratamento medicamentoso com anticoncepcionais orais (ACO) ou antiandrógenos.

Causas de hiperandrogenismo

Causas ovarianas:

- SOP
- Hipertecose ovariana
- Tumores ovarianos produtores de androgênios (tumores de células granulosas, tecom tumor de células Sertoli-Leydig, tumor de células de Leydig, gonadoblastoma, luteoma, tumor de células esteroidais etc.)
- Virilização da gravidez (luteoma).

Causas adrenais:

- HAC
- Tumores adrenais produtores de androgênios
- Síndrome de Cushing.

Outras causas:

- Medicamentos (androgênios, danazol, minoxidil, fenitoína, diazóxido)
- Hiperprolactinemia
- Acromegalia

- Menopausa
- Idiopática.

Síndrome dos ovários policísticos

A SOP é uma condição geralmente caracterizada por irregularidade menstrual acompanhada de hiperandrogenemia ou hiperandrogenismo, causada por uma falha do organismo em promover a secreção adequada das gonadotrofinas na ciclicidade necessária para que haja adequada ovulação. Geralmente ocorre um aumento na relação LH/FSH. Desta maneira, há crescimento de vários folículos ovarianos, sem que um deles seja selecionado para maturação e ovulação. A ultrassonografia (USG) mostra ovários com múltiplos (> 12) cistos pequenos e periféricos, entre 1 e 9 mm, sem que haja um folículo dominante ou um corpo lúteo. Como consequência, ocorre a produção de múltiplos folículos atrésicos, que são naturalmente androgênicos. Há aumento da secreção de andrógenos [testosterona, androstenediona, 17-hidroxiprogesterona (17-OHP)], que podem cursar com sintomatologia de acne, hirsutismo e oleosidade da pele e do cabelo. A falta de ovulação geralmente causa irregularidade menstrual e infertilidade. Na grande maioria das vezes, a SOP está associada a excesso de peso, resistência à insulina e síndrome metabólica, mas pode estar presente em mulheres com resistência insulínica e síndrome metabólica mesmo na ausência de obesidade. A hiperinsulinemia causa queda de SHBG (aumentando os níveis séricos de testosterona livre) e aumento de fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) livre. Tanto a insulina quanto o IGF-1 se ligam a receptores da teca nos folículos ovarianos, estimulando a síntese de andrógenos. A SOP é a causa mais comum de hirsutismo na mulher pré-menopausa. Para saber mais sobre esta síndrome, consultar o Capítulo 22 – Síndrome dos Ovários Policísticos.

Hipertecose de ovário

É o achado histopatológico de ilhas de células da teca luteinizadas no estroma ovariano, entre pequenos folículos atrésicos. É uma consequência histopatológica de vários mecanismos diferentes. Na pós-menopausa, por exemplo, é causada pelo hiperestímulo do estroma pelo aumento persistente do LH.

A USG mostra ovários aumentados de tamanho, com hiperecogenicidade do estroma, e presença de poucos cistos (não tão numerosos como na SOP).

Cursa com aumento de testosterona e síndrome virilizante lentamente progressiva, com ovários aumentados bilateralmente.

Na adulta jovem, pode cursar com quadro de importante resistência insulínica, acantose nigricante e síndrome HAIR-AN: hiperandrogenemia, resistência à insulina e acantose nigricante. Nestes casos, ocorre supressão de LH e FSH pelo aumento da testosterona.

Tumores produtores de androgênios

Geralmente causam início súbito de hiperandrogenismo, de evolução rápida e com características virilizantes:

- Tumores adrenais virilizantes são geralmente mistos, principalmente se for um carcinoma adrenal. Costumam causar hipercortisolismo associado ao hiperandrogenismo. Os tumores adrenais virilizantes simples são raros, e sua maioria é adenoma. Causam aumento importante de DHEA, s-DHEA e testosterona. Valores muito altos de s-DHEA são muito sugestivos de tumor adrenal virilizante. Em geral, esses tumores são grandes e facilmente visualizados em exames de imagem
- Tumores ovarianos virilizantes são raros, geralmente derivados dos cordões das células sexuais. Podem ser de tamanhos variados, muitas vezes pequenos e não visualizados em exames de imagem. Por isso, em casos de alta suspeita com USG transvaginal normal, deve-se complementar com avaliação por ressonância de pelve. Um exemplo deles são os disgerminomas, que são neoplasias malignas de células germinativas, na maioria das vezes não funcionantes e raramente virilizantes pela síntese androgênica. Podem ser encontrados em gônadas disgenéticas. Geralmente são calcificados.

Hiperplasia adrenal congênita

Mutação de genes codificadores de enzimas envolvidas na esteroidogênese adrenal, de modo que ocorre deficiência na síntese de cortisol, com aumento de ACTH, causando ativação de toda a cascata e acúmulo de precursores com ação androgênica. A herança é autossômica recessiva. O quadro clínico é variável, conforme a enzima deficiente, sexo e idade do paciente e a intensidade da deficiência enzimática.

Noventa por cento dos casos são causados pela deficiência da 21-hidroxilase. As causas seguintes mais comuns são a deficiência da 11-beta-hidroxilase e da 3-beta-HSD2.

A HAC clássica se manifesta já na infância com quadro de perda de sal e/ou genitália ambígua na menina. Já a HAC não clássica pode se manifestar como pubarca precoce, avanço de idade óssea, irregularidade menstrual, hirsutismo, acne, infertilidade ou até mesmo de forma assintomática. O quadro clínico e laboratorial pode ser idêntico ao da SOP.

Para saber mais, ler o Capítulo 10 – Hiperplasia Adrenal Congênita.

Hirsutismo idiopático

É quando ocorre hirsutismo na vigência de ciclos menstruais regulares e ovulatórios, normoandrogenemia (testosterona total e livre, androstenediona, DHEA, 17-OHP, LH e FSH normais), depois de excluídas outras causas de hirsutismo.

Uma possível causa para explicar essa condição seria o aumento primário da atividade da 5-alfa-redutase na pele, ou um aumento da sensibilidade do receptor androgênico da mulher.

Abordagem da paciente com hirsutismo ou síndrome hiperandrogênica

Anamnese

- Idade de aparecimento dos sintomas (pré ou pós-menopausa)
- Rapidez e intensidade na progressão dos sinais e sintomas (abrupto ou lentamente progressivo)
- Quais sinais e sintomas apareceram (acne, oleosidade da pele e cabelo, calvície, hirsutismo ou hipertricose, irregularidade menstrual, infertilidade, abortamento, aumento de massa muscular, atrofia mamária, aumento clitoriano, engrossamento de voz)
- História menstrual
- História de progressão de peso ao longo da vida
- Avaliar a presença de medicamentos que possam ser a causa do hirsutismo ou do

hiperandrogenismo

- História familiar.

Exame físico

- Índice de massa corporal (IMC) e circunferências de cintura e de quadril
- Presença de seborreia, acne e pelos, escala de Ferriman
- Diferenciar hirsutismo de hipertricose
- Acantose nigricante
- Avaliar a presença de galactorreia
- Diferenciar síndromes virilizantes das não virilizantes (avaliar clitóris, massa muscular e mamas)
- Sinais clínicos de síndrome de Cushing (estrias grossas violáceas, giba, face em "lu cheia", equimoses)
- Sinais clínicos de acromegalia.

Avaliação laboratorial

- Avaliar a presença de distúrbios hormonais que possam ser a causa do hirsutismo ou do hiperandrogenismo (LH, FSH, estradiol, estrona, progesterona, testosterona tota e livre, SHBG, DHEA, s-DHEA, androstenediona, 17-OHP, cortisol, prolactin hormônio tireoestimulante [TSH] etc.)
- Se houver SOP: avalia-se glicemia, curva glicoinsulinêmica, perfil lipídico e perfi metabólico
- Se houver suspeita de HAC: teste da cortrosina
- Se houver suspeita de tumores: marcadores tumorais, como alfafetoproteína, gonadotrofina coriônica humana (hCG), inibina e hormônio antimulleriano, podem ajudar
- Testes dinâmicos que podem ajudar a detectar se o excesso androgênico é de causa adrenal ou ovariana:
    - Supressão adrenal com dexametasona 0,5 mg, via oral (VO) 6/6 h (alguns autore preferem a dose de 1 mg VO 8/8 h) por 4 a 5 dias, visando obter um cortisol < 1 μg/dℓ na manhã do dia seguinte, e avaliando se ocorre supressão dos andrógenos (testosterona, 17-OHP, DHEA, s-DHEA, androstenediona). Caso o

androgênios se normalizem, é sinal de que o excesso de androgênios está sendo secretado pela adrenal, e não pelas gônadas. Ou seja, deve-se pesquisar alterações como HAC, em vez de SOP. Tumores adrenais podem reduzir a produção androgênica, mas não normalizam com o teste da dexametasona

- A supressão gonadal pode ser testada com o uso de ACO por 4 semanas ou uso d agonistas de GnRH (aGnRH) com dosagem dos androgênios após 40 dias. As concentrações de LH e estradiol devem estar suprimidas, a testosterona deve suprimir 50% e a 17-OHP deve ficar < 1 ng/mℓ, caso a produção androgênica seja de origem ovariana. Este teste não diferencia as causas de produção ovariana aumentada de andrógenos, apenas certifica que o local de produção é ovariano e não adrenal.

Exames de imagem

- Se houver aumento importante de testosterona (> 200 ng/dℓ): solicitar imagem ovariana e adrenal para excluir tumor produtor de andrógenos (USG transvaginal ou pélvica ou RM pélvica)
- Se houver aumento importante de S-DHEA (> 700 μg/dℓ): USG ou tomografia computadorizada (TC) de abdome para excluir tumor adrenal
- Se houver suspeita de SOP: USG transvaginal ou pélvica na primeira metade do cicl menstrual para caracterização dos ovários
- Cateterismo seletivo de veias adrenais e ovarianas com dosagem dos androgênios na drenagem venosa desses órgãos: é o método mais preciso para diferenciar se o hiperandrogenismo tem origem adrenal ou gonadal. Devido a sua invasibilidade e riscos, deve ser reservado apenas aos casos em que os achados clínicos, hormonais e de imagem forem inconclusivos e o esclarecimento diagnóstico for realmente modificar a conduta
- Tomografia por emissão de pósitrons (PET-TC): para casos suspeitos de tumores nã localizados, como tumores ovarianos, muitas vezes pequenos e não visualizados na ultrassonografia ou na ressonância pélvica
- Laparoscopia exploradora com palpação ovariana e USG intraoperatória para casos muito suspeitos de tumores ovarianos não identificados nos exames de imagem pré-operatórios.

Tratamento do hirsutismo e das síndromes hiperandrogênicas

- Tratamento mecânico do hirsutismo: depilação, *laser*
- Tratamento tópico do hirsutismo: cremes dermatológicos
- Tratamento cirúrgico: ressecção da fonte produtora de andrógenos nos casos de tumores de ovário, tumores adrenais ou hipertecose de ovários
- Tratamento da HAC com anticoncepção oral ou corticoterapia, conforme explicado com detalhes no Capítulo 10 – Hiperplasia Adrenal Congênita. Dexametasona 0,25 a 0,75 mg/dia ou prednisona 5 a 10 mg/dia para adultas
- Terapia hormonal e anti-hormonal (cursam com melhora do hirsutismo após 6 a 9 meses de tratamento):
  - ACO com progesterona antiandrogênica (ciproterona, drospirenona): tratamento ideal em mulheres que não queiram engravidar. Reduz o LH, o FSH e a produção de andrógenos, aumenta SHBG reduzindo a fração livre da testosterona, aumenta estrógenos, causa atrofia endometrial e reduz risco de câncer endometrial, diminui cistos e o tamanho dos ovários. Aumenta o risco de eventos trombóticos e promove a contracepção. Deve-se evitar progesteronas com efeito androgênico (levanogestrel). Gestodeno e desogestrel têm pouca atividade androgênica e podem ser utilizados. Por exemplo: Diane, Diclin, Selene (ACO com ciproterona), Yaz, Yasmin, Elani, Iumi (ACO com drospirenona)
  - Antiandrógenos: antagonistas dos receptores androgênicos. Devem sempre ser associados à anticoncepção, pelo possível efeito teratogênico sobre fetos masculinos. Devem ser tentados se não houver melhora do hirsutismo após 6 meses de tratamento com ACO sozinhos:
    - Ciproterona (Androcur, comprimido de 50 mg): inibe as gonadotrofinas, compete com testosterona e DHT pelo receptor androgênico, reduz atividade da 5-alfa-redutase, aumenta depuração da testosterona. Deve-se tomar 50 a 100 mg VO 1 vez/dia durante 21 dias, parando por 7 dias. Também pode causar ambiguidade genital em fetos masculinos, por isso deve ser associada a método contraceptivo seguro. Pode causar retenção hídrica, enxaqueca, depressão e perda de libido
    - Espironolactona: também compete com o receptor androgênico, além de inib

a CYP17 e a 5-alfa-redutase e aumentar a aromatização periférica de testosterona em estradiol. Como efeitos colaterais, pode causar irregularidade menstrual, irritação gástrica, hipotensão, hiperpotassemia e feminização de fetos masculinos, por isso é teratogênica e deve ser tomada juntamente com algum método seguro contraceptivo. Posologia: 50 a 200 mg/dia VO, 1 a 2 vezes/dia

    - Flutamida: atividade exclusiva como bloqueadora dos receptores androgênicos. Causa aumento de gonadotrofinas, de testosterona e de estradiol, por perda do *feedback* negativo. Uso desaconselhável pelo risco de hepatotoxicidade com hepatite fulminante. Dose de 250 a 500 mg, VO 1 vez/dia

  - Inibidores da 5-alfa-redutase: são menos potentes que os agentes antiandrógenos por isso menos indicados para esse fim. Também devem ser utilizados em conjunto com anticoncepção obrigatória:
    - Finasterida: inibição competitiva da 5-alfa-redutase, reduzindo o hirsutismo em 50% após 1 ano de uso. Comprimidos de 1 e 5 mg. Posologia: 1 a 5 mg VO, 1 vez/dia. Pode causar queda de libido, depressão, mastodínea
  - Agonistas de GnRH (aGnRH): bloqueiam o eixo gonadotrófico (reduzem LH FSH), causando redução da esteroidogênese ovariana, promovendo hipoestrogenismo e queda também dos androgênios de síntese ovariana. Cursam com perda de massa óssea pelo hipoestrogenismo, além de sintomas climatéricos (a associação com ACO evita esse efeito). Não parecem ter qualquer vantagem terapêutica sobre os ACO ou sobre os antiandrógenos, além de serem mais caros e de administração por via subcutânea (SC) ou intramuscular (IM). Por isto, devem ser reservados apenas aos casos refratários, e para evitar os sintomas climatéricos devem ser sempre associados à terapia estrogênico-progestogênica:
    - Lupron 3,75 mg ou 7,5 mg SC ou IM, 1 vez ao mês
    - Triptorelina 3,75 mg SC ou IM, 1 vez ao mês
  - Metformina, para casos de resistência à insulina
  - Cetoconazol, se houver produção adrenal aumentada de androgênios
- Tratamento para mulheres que desejam engravidar:

- Perda de peso, exercício físico e metformina, se houver quadros de resistência à insulina.

Sugestões de leitura

American Congress of Obstetricians and Gynecologists. ACOG technical bulletin. Evaluation and treatment of hirsut women. *Int J Gynaecol Obstet.* 1995;49:341-6.

Associação Médica Brasileira. Conselho Federal de Medicina. *Hirsutismo: diagnóstico. Projeto Diretrizes.*

Erickson GE, Magoffin DA, Dyer CA, Hofeditz C. The ovarian androgen producing cells: a review structure/function relationships. *Endocr Rev.* 1985;6:371-98.

Ferriman D, Gallwey F. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1961;21:1440-7.

Goodman NF. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for clinical practice for th diagnosis and treatment of hyperandrogenic disorders. Hyperandrogenic Disorders Task Force. *Endocrine Practice*. 2001;7(2).

Kirschner MA, Bardin CW. Androgen production and metabolism in normal and virilized women. *Metabolism.* 1972;21:667-88.

Luthold WW, Borges MF, Marcondes JAM, Hakohyama M, Wajchenberg BL, Kirsgnher MA. Serum testostero fractions in women: normal and abnormal clinical states. *Metabolism.* 1993;42:638-43.

Marcondes JAM. Hirsutismo e síndrome dos ovários policísticos. In: SAAD M, Maciel R, Mendonça *Endocrinologia.* São Paulo: Atheneu; 2007.

Maroulis GB. Evaluation of hirsutism and hyperandrogenemia. *Fertil Steril.* 1981;36:273-305.

Martin KA. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an Endocrine Society Clinical Practic Guideline. *JCEM.* 2008;93:1105-20.

Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Sexual dysfunction in men and women. In: Melmed Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM *Williams textbook of endocrinology*. 12.ed. Philadelphia: Saunders; 2011.

22

Síndrome dos Ovários Policísticos

Introdução

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) caracteriza-se por irregularidade menstrual, hiperandrogenemia ou sinais de hiperandrogenismo e ovários com características micropolicísticas à ultrassonografia (USG). Ao longo dos anos, diferentes critérios diagnósticos foram elaborados para a caracterização desta síndrome:

- Critérios do National Institute of Health (NIH) dos EUA, de 1990. Inclui a presença ambos:
  - Distúrbio menstrual
  - Hiperandrogenismo ou hiperandrogenemia
- Critérios Europeus de Rotterdam, de 2003. Inclui dois dos três:
  - Disfunção menstrual
  - Hiperandrogenismo ou hiperandrogenemia
  - Presença de ovários policísticos à ultrassonografia (> 12 folículos periféricos entre 2 e 9 mm ou algum ovário > 10 cm^3, desde que seja descartada a presença de corpo lúteo ou folículo dominante)
- Critérios da Androgen Excess Society (AES), de 2006. Inclui ambos:
  - Hiperandrogenismo ou hiperandrogenemia
  - Disfunção menstrual ou alteração ultrassonográfica dos ovários.

Para qualquer dos critérios utilizados, deve-se sempre lembrar que a SOP é um diagnóstico de exclusão e, portanto, é preciso descartar a presença de outras doenças que possam mimetizar o seu quadro clínico, como hiperplasia adrenal congênita (HAC), tumores virilizantes, síndrome de Cushing, acromegalia, disfunção tireoidiana hiperprolactinemia, iatrogenia ou outras causas conhecidas de hiperandrogenismo.

Outros achados comuns da síndrome (não essenciais para o diagnóstico) são alteração da relação hormônio luteinizante (LH)/hormônio folículo-estimulante (FSH) muitas vezes com esta relação > 3, resistência à insulina, obesidade, síndrome metabólica, história familiar positiva de SOP.

Pacientes com SOP possuem aumento de risco para infertilidade, abortamento, câncer de endométrio, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes, obesidade, dislipidemia, síndrome metabólica, insuficiência coronariana, risco cardiovascular e síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS; risco aumentado pelo hiperandrogenismo).

Hipóteses diagnósticas para etiopatogenia

Atresia folicular. Na SOP, raramente os folículos se desenvolvem acima de 6 mm de diâmetro, de modo que não se forma um folículo dominante e não ocorre a ovulação. Ocorre a formação de vários folículos pequenos (microfolículos), que não se desenvolvem e então regridem (ficam atrésicos, involuídos). A atresia folicular pode ser causa e consequência do hiperandrogenismo, uma vez que o folículo atrésico tem baixa atividade de aromatase, tornando-se androgênico por natureza. A atresia e morte dos folículos imaturos causa apoptose das células da granulosa daquele folículo (as células produtoras de estrogênio), que são repostas por células da teca e fibroblastos, aumentando o estroma ovariano, responsível ao LH e secretor de andrógenos (este tecido não contém aromatase e, portanto, não produz estrógenos). A cápsula ovariana fica bem esbranquiçada e espessa, e o estroma ovariano se torna bem desenvolvido. Assim, a atresia folicular causa hiperandrogenemia, e esta, por sua vez, atrapalha a formação de um folículo dominante, aumentando a atresia folicular, perpetuando um ciclo vicioso de anovulação

Deficiência enzimática. Há alguns relatos de deficiências enzimáticas comprometendo a síntese de estradiol em mulheres com diagnóstico de SOP. Esta hipótese, entretanto, ainda não foi comprovada, sendo apenas relatos de casos na literatura até o momento

Estrona. Estudos mostraram que a estrona é um hormônio que estimula a secreção de LH pela hipófise. Como as pacientes com SOP têm aumento de androgênios, como a androstenediona (que é aromatizada perifericamente à estrona), alguns autores

defendem a hipótese de que esse aumento de estrona possa ser uma das causas do estímulo hipofisário para maior secreção de LH em detrimento de FSH, causando um hiperestímulo da teca para secreção de ainda mais androstenediona, mantendo um ciclo vicioso de hiperandrogenismo. Um fator que favorece esta hipótese é que o uso de clomifeno (que exerce um efeito antiestrogênico em nível hipofisário) libera a secreção de FSH, permitindo o desenvolvimento folicular e a ovulação nessas pacientes. Contra esta hipótese, há o fato de que a administração exógena de estrona não conseguiu aumentar a secreção de LH em diversos estudos

LH/FSH. Na SOP, ocorre aumento grande na secreção de LH de causa ainda não completamente esclarecida. Não se sabe se é uma disfunção hipofisária primária ou se isto reflete uma disfunção secundária, causada por modulação hipotálamo-hipofisária pelos hormônios gonadais. Geralmente a relação LH/FSH nessa síndrome é maior que 3. Como o LH estimula principalmente as células de teca, que são produtoras de andrógenos, ocorre um forte estímulo à hiperandrogenemia. Como o FSH é que estimula o crescimento e a seleção de folículos para a ovulação e a aromatização dos andrógenos em estrógenos, esses dois processos ficam comprometidos na mulher portadora de SOP. Ocorre a geração de vários folículos em vários estágios de desenvolvimento, mas geralmente nenhum deles se desenvolve a ponto de causar a ovulação

Andrógenos. Na SOP, ocorreria uma secreção anormal de andrógenos devido a uma desregulação da esteroidogênese. Alguns estudos mostraram que, ao estimular o eixo hipotálamo-hipófise-gônadas com hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), mulheres normais aumentavam a síntese de estradiol, enquanto nas mulheres com SOP ocorria aumento de estradiol, estrona e androstenediona. Esse excesso androgênico acarretaria efeitos ovarianos, como atresia folicular, e efeitos sistêmicos, como hirsutismo, acne e virilização. Propõe-se que esse padrão de secreção possa ser considerado como um marcador de hiperandrogenismo ovariano funcional, podendo ser encontrado na maior parte das portadoras de hiperandrogenismo, anovulação crônica e SOP

Resistência à insulina. Pacientes com SOP têm maior resistência à insulina que pacientes normais, independentemente do peso. Além disso, geralmente essas pacientes têm índice de massa corporal (IMC) e circunferência abdominal maiores, mais tecido adiposo, hirsutismo mais grave, níveis de testosterona, testosterona livre e

androstenediona mais altos, níveis de globulina ligadora do hormônio sexual (SHBG) mais baixos e maior relação LH/FSH. Na SOP, semelhante ao que ocorre na obesidade há fosforilação inadequada do receptor de insulina (fosforilação nos resíduos de serina ou treonina em detrimento dos resíduos de tirosina), comprometendo sua ação plena e estimulando a hiperinsulinemia. Este é um fator contribuinte para o hiperandrogenismo tanto em nível hipofisário (aumentando pulsos de LH) quanto diretamente no ovário. A insulina sinergiza o efeito do LH sobre a síntese ovariana de androgênios, uma vez que estimula a CYP17 (aumentando a atividade da 17-hidroxilase e da 17,20-liase), causa queda de SHBG e de IGFBP-1 (*IGF binding proteins*) e aumenta a expressão de 17-beta-hidroxiesteroide desidrogenase (17-beta-HSD) tipo 5 no tecido adiposo, que passa a ser um tecido produtor de testosterona.

Bases genéticas e moleculares

Vários genes foram estudados para explicar a SOP, visto que a chance de ter essa síndrome aumenta muito com a história familiar. No entanto, até o momento, na maioria dos genes estudados não foi identificado nenhum tipo de mutação:

- Gene do receptor da insulina: não identificada alteração
- Gene da insulina: aumento da atividade transcricional deste gene
- Colesterol desmolase, CYP17, 21-hidroxilase, receptor de andrógenos: estudos com resultados controversos
- Subunidade beta do LH: menor atividade biológica do LH na SOP
- 11-beta-hidroxiesteroide desidrogenase (11-beta-HSD) tipo 1: defeitos nesta enzima causando aumento de cortisona, redução de cortisol, aumento de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e aumento da síntese de andrógenos adrenais
- Receptor de estrógenos alfa (expresso na teca e estroma ovariano): ratos *knockout* para esse receptor têm quadro clínico semelhante ao da SOP.

Achados clínicos e laboratoriais

- Ciclo menstrual: alterado em 80% das pacientes com SOP. Pode variar de amenorre primária ou secundária, ciclos regulares anovulatórios e ciclos irregulares até

sangramento uterino disfuncional. Vinte por cento das mulheres podem ovular intermitentemente e até engravidar espontaneamente

- Hirsutismo: presente em 70% das pacientes em intensidades variáveis
- Acne
- Galactorreia (pouco comum)
- Acantose nigricante, relacionada com a resistência insulínica
- Hiperandrogenemia – aumento de testosterona total e livre, androstenediona, de-hidroepiandrosterona (DHEA), 17-hidroxiprogesterona (17-OHP). O principa marcador é a testosterona livre aumentada
- Aumento de LH e da relação LH/FSH em 70% das pacientes
- Redução da SHBG pelo hiperandrogenismo
- Redução do estradiol e aumento de estrona
- Aumento de glicemia, de insulina e de índice de HOMA-IR.

Achados ultrassonográficos

Ovários aumentados de volume, com cistos dispostos perifericamente e hiperecogenicidade do estroma.

Presença de mais de 12 folículos com medidas entre 2 e 9 mm em ambos os ovários ou algum ovário maior que 10 cm^3, desde que não seja pela presença de folículo dominante ou corpo lúteo.

Em adolescentes, deve-se valorizar mais o tamanho do ovário do que as características dos folículos.

A USG deve ser realizada entre o 3º e o 5º dia do ciclo menstrual (fase folicular), e o anticoncepcional oral (ACO) deve ser suspenso idealmente pelo menos 3 meses antes desta avaliação. A USG transvaginal (USGTV) é bem mais sensível que a USG pélvic para avaliação adequada dos ovários.

Observação: caso haja um folículo dominante ou um corpo lúteo, ou caso o achado de ovário policístico seja encontrado apenas em um ovário, o exame deve ser repetido em outra ocasião.

O critério ultrassonográfico não é obrigatório para o diagnóstico, afinal 7 a 20% das mulheres com SOP podem ter USG de ovários normal. Além disso, 20% das

mulheres normais podem apresentar achados ultrassonográficos compatíveis com ovários micropolicísticos mesmo sem ter a síndrome. Por isso, esse achado corrobora para o diagnóstico, mas deve ser avaliado em conjunto com os outros sinais, sintomas e achados para se fazer o diagnóstico de SOP.

Investigação diagnóstica

- Testosterona total e livre
- Estradiol, estrona, progesterona
- LH, FSH
- SHBG
- Androstenediona
- DHEA, sulfato de DHEA (s-DHEA)
- 17-OHP (e teste da cortrosina, se houver suspeita de HAC)
- Prolactina
- Hormônio tireoestimulante (TSH), tiroxina (T4) livre
- Glicemia de jejum, insulina, HbA1C
- Lipidograma
- Excluir síndrome de Cushing
- Excluir gravidez
- USG pélvica ou USGTV.

Tratamento

- Terapia hormonal:
    - ACO com progesterona antiandrogênica (ciproterona, drospirenona): é o tratamento ideal em mulheres que não queiram engravidar. Reduz o LH e a produção de andrógenos, aumenta SHBG e estrógenos, causa atrofia endometrial e diminui o risco de câncer endometrial, reduz cistos e tamanho dos ovários. Evitar progesteronas com efeito androgênico (levanogestrel). Gestodeno e desogestrel possuem pouca atividade androgênica e podem ser utilizados. Por exemplo: Diane, Diclin, Selene (ciproterona), Yaz, Iumi,

Yasmin, Elani (drospirenona)

- Metformina: para casos de resistência à insulina (1.500 a 2.500 mg/dia)
- Espironolactona, ciproterona, finasterida: tratamento anti-hormonal para hirsutismo e acne, conforme descrito no Capítulo 21, sobre hirsutismo e hiperandrogenemia. Deve-se lembrar de sempre associar uma terapia contraceptiva, devido à possível teratogenicidade desses medicamentos

- Tratamento para mulheres que desejam engravidar:
  - Perda de peso e exercício físico
  - Metformina, se houver resistência insulínica (doses ≥ 1,5 g/dia): estudos mostram que a metformina ultrapassa a placenta e os níveis séricos no feto são equivalentes aos níveis séricos na gestante, no entanto ela não demonstrou até o momento nenhum tipo de teratogenicidade, sendo, portanto, categoria B na gestação. Seu uso aumenta muito a chance de ovulação e reduz significativamente o risco de aborto nas mulheres com SOP que conseguem engravidar, portanto, nessa situação seu uso está indicado
  - Caso as medidas mencionadas anteriormente não sejam suficientes para permitir ovulação e regularizarem o ciclo menstrual:
    - Indução de ovulação com clomifeno (estrógeno sintético não esteroide, que atua competindo com o estradiol em nível hipotalâmico, pois se liga ao receptor mas não o ativa, de modo que causa aumento na frequência e amplitude dos pulsos de GnRH, LH e FSH, estimulando o crescimento folicular e a ovulação). Começa-se entre o 3º e o 5º dia de um ciclo espontâneo ou induzido. Inicia-se com 50 mg de clomifeno, via oral (VO) 1 vez/dia, durante 5 dias. Monitora-se o folículo em desenvolvimento com USG depois de 7 dias do último dia de clomifeno. Se não houver resposta (ausência de folículo dominante acima de 18 mm) com essa dose, aumenta-se o clomifeno para 100 mg/dia durante 5 dias no próximo ciclo, com aumento progressivo da dose de até 200 mg/dia no terceiro ciclo, se necessário. Na presença de folículo maduro (18 mm), permite-se a ovulação espontânea ou estimulada por gonadotrofina coriônica humana (hCG) recombinante. A dose de hCG pode ser aumentada até 150 mg/dia. Pode-se solicitar a progesterona cerca de 10 dias após a data estimada da ovulação,

para verificar se está em valor ovulatório. Considera-se falha ao clomifeno se houver falência na ovulação por seis ciclos consecutivos, apesar do aumento progressivo da dose do medicamento até 200 mg/dia. Entre 20 e 40% das pacientes são resistentes ao clomifeno e, nesses casos, utilizam-se as gonadotrofinas recombinantes. Efeitos colaterais do clomifeno: distúrbios gástricos e intestinais, cefaleia, mastalgia, fogachos, inchaço, tonturas, depressão, gestação múltipla, síndrome da hiperestimulação ovariana (rara, cursa com distensão abdominal, desconforto, náuseas e dispneia)

- Inibidores de aromatase (letrozol, anastrazol): os inibidores de aromatase sã medicamentos orais mais bem tolerados do que o clomifeno (de efeitos colaterais, podem causar efeitos gastrintestinais, cefaleia, fogachos e astenia) que, ao inibir a aromatase, reduzem a síntese estrogênica, que causa retroalimentação negativa com a hipófise. Assim, ocorre aumento de FSH que estimula o crescimento e a seleção folicular. Podem ser utilizados sozinhos em pacientes sem resposta ao clomifeno, ou também associados às gonadotrofinas recombinantes, apresentando bons resultados. Seu custo é relativamente baixo e mostram menor risco de hiperestimulação ovariana e gravidez múltipla. O ciclo deve ser realizado com 5 dias de inibidor de aromatase (p.ex., letrozol 2,5 a 7,5 mg VO) iniciado entre o 3º e o 5º dia do ciclo menstrual, com realização de USGTV após 7 dias, para verificar se houve indução de folículo dominante (esquema parecido com o do clomifeno)
- Gonadotrofinas recombinantes: reservadas aos casos que não tiveram ovulação com o uso de clomifeno nem inibidores de aromatase. Devem ser utilizadas em doses menores que as convencionais, pois as pacientes com SOP mostram maior frequência de taxas de hiperestimulação ovariana e gestações múltiplas. Esquema tradicional: FSH 37,5 a 75 UI/dia, durante 7 a 10 dias, seguindo-se o folículo ovulatório por USGTV a cada 2 a 3 dias, e fazer dose de hCG quando surgir um folículo maduro de > 18 mm. Se não houver resposta com essa dose, aumenta-se o FSH até 150 UI/dia
- Em último caso, para mulheres que não conseguiram ovular com clomifeno o com gonadotrofinas recombinantes, considerar tratamento em clínicas de

fertilidade com fertilização *in vitro* (FIV) ou outras terapias mais especializadas.

Sugestões de leitura

Barnes R, Rosenfield RL. The polycystic ovary syndrome: pathogenesis and treatment. *Ann Intern Med.* 1989;110:386-99.

Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;50:113-6.

Diamanti-Kandarakis E, Mitrakou A, Hennes MM, Platanissiotis D, Kaklas N, Spina J et al. Insulin sensitivity and antiandrogenic therapy in women with polycystic ovary syndrome. *Metabol Clin Experimen.* 1995;44:525-31.

Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev.* 1977;18:774-800.

Ehrmann DA, Randall BB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev.* 1995;16:322-53.

Pinheiro AS, Clapauch R. Importância da dosagem da 17OH-progesterona na síndrome dos ovários policísticos. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2001;361-8.

Saad M, Maciel R, Mendonça B. Hirsutismo e síndrome dos ovários policísticos. In: Saad M, Maciel R, Mendonça B. *Endocrinologia.* São Paulo: Atheneu; 2007.

Serafini PC. *Diagnóstico e tratamento das disfunções endócrinas da mulher com ovário policístico associadas à infertilidade.* São Paulo: Huntington Centro de Medicina Reprodutiva.

The Rotterdam Eshre/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;81:19-25.

Vanky E et al. Placental passage of metformin in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2005;83:1575-8.

Zawadeski JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for PCOS: towards a more rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR, eds. *PCOS.* Boston: Blackwell Scientific; 1992. p. 377-84.

23

Infertilidade

Definição

A infertilidade se caracteriza pela falha do casal em conseguir engravidar mesmo com relações sexuais frequentes sem método anticoncepcional por mais de 1 ano de tentativas. Acomete cerca de 10 a 15% dos casais.

Causas segundo o Guideline Brasileiro para abordagem da infertilidade conjugal

- Causa masculina: 35%
- Causa tubo peritoneal: 35%
- Causa ovulatória: 15%
- Causa idiopática: 10%
- Causas menos frequentes: 5%.

Abordagem do casal (perguntas para ambos)

- Avalia-se a idade do casal: mulheres acima de 40 anos têm maior chance de não estarem mais ovulando; cada folículo tem maior dificuldade para amadurecer e ovular, portanto predizendo maior chance de se tratar de infertilidade por anovulação. Homens acima de 40 anos podem ter menor motilidade e pior morfologia dos espermatozoides no espermograma
- Já tiveram filhos antes? Trata-se de infertilidade primária ou secundária?
- Há quanto tempo estão tentando engravidar? Qual é a frequência de relações sexuais por semana? Como é a otimização da semana de fertilidade da parceira?
- Usam lubrificantes vaginais ou ducha vaginal? (podem interferir na sobrevida

espermática e prejudicar a fertilidade)

- Fazem prática de exercício físico extenuante? (risco para hipogonadismo hipotalâmico)
- Obesidade no casal? (aumenta o risco de hipogonadismo hipogonadotrófico pela obesidade e síndrome metabólica)
- Uso de medicamentos que induzam hiperprolactinemia (ansiolíticos, antidepressivos antieméticos etc.) ou que reduzam a esteroidogênese (cetoconazol)?
- Tabagismo?
- Álcool?
- Drogas (maconha ou outras)?
- Histórico de radiação, quimioterapia, radioterapia, imunossupressores, pesticidas, solventes ou substâncias tóxicas para a gametogênese?

Abordagem específica masculina

Anamnese

- Criptorquidia ao nascimento? Quando foi corrigida?
- História de hipospadia?
- Alguma alteração na genitália externa?
- Varicocele?
- História de caxumba? Alguma orquite? Trauma testicular? Alguma doença sexualme transmissível (DST)?
- Já fez alguma cirurgia pélvica?
- Já teve filho previamente?
- Tem histórico de infertilidade na família?
- Como estão libido, ereção e ejaculação?
- Alguma comorbidade ou uso de medicação?

Exame físico

- Deve-se avaliar se há algum grau de ambiguidade genital, micropênis, corda ventral pênis, bifidez do saco escrotal, hipospadia, testículos palpáveis e de consistência fibroelástica ou pilificação pubiana

- Verificar se há varicocele
- Verificar se há sinal de hipogonadismo. Eunucoidismo, escassez de pilificação corporal, ginecomastia, perda de massa muscular, pouca barba e voz fina.

Exames laboratoriais

Exame de sêmen (espermograma). Colhido após 3 a 7 dias de abstinência sexual. Avaliar pelo menos duas amostras com intervalo de 4 semanas.

- Resultado normal:
  - Volume da amostra: 1,5 a 5 mℓ (se menor que isso, investigar hipogonadismo, agenesia de vasos deferentes ou ejaculação retrógrada para a bexiga)
  - Tempo de liquefação: 5 a 10 min
  - pH > 7,2
  - Concentração: > 20 milhões de espermatozoides/mℓ
  - Número total de espermatozoides: > 40 milhões de espermatozoides por ejacula
  - Motilidade: > 50% dos espermatozoides móveis (pelo menos 25% de motilidad progressiva e pelo menos 50% somando os de motilidade progressiva e não progressiva). Menos de 50% de espermatozoides imóveis
    - Padrão A: motilidade rapidamente progressiva linear
    - Padrão B: progressão linear lenta
    - Padrão C: motilidade não progressiva
  - Vitalidade: > 50% dos espermatozoides vivos
  - Morfologia: > 30% com morfologia normal
  - Leucócitos: < 1 milhão/campo
  - Espermatócitos e espermátides: < 5%
- Se o resultado for anormal, repetido e confirmado, faz-se dosagem de hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo-estimulante (FSH) e testosterona.

LH, FSH, testosterona, prolactina (se possível, inibina). Avaliar:

- Testosterona baixa com FSH e LH altos e inibina baixa: indicam hipogonadism hipergonadotrófico. Este resultado traz mau prognóstico, do ponto de vista de fertilidade, pois reflete disfunção das células de Sertoli com dano aos túbulos

seminíferos (marca disfunção de espermatogênese)

- FSH alto com inibina baixa, mas na vigência de testosterona e LH normais: também marcam falência de espermatogênese, mas na presença ainda da função das células de Leydig e, portanto, da produção de testosterona
- Testosterona baixa com LH e FSH normais ou baixos: indicam hipogonadismo hipogonadotrófico (deve-se investigar a causa, inclusive com avaliação dos outros eixos hipofisários e ressonância de sela túrcica). Traz um melhor prognóstico do ponto de vista de fertilidade, pois nestes casos pode ser tentado tratamento indutor de espermatogênese com agonista do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) pulsátil ou esquema de gonadotrofina coriônica humana (hCG) associado a FSH recombinante em clínicas de fertilidade
- Testosterona alta, LH alto, FSH normal, oligoazoospermia: pensar em síndrome da insensibilidade parcial aos androgênios (PAIS)
- Todos os hormônios normais, mas com espermograma alterado: deve-se encaminhar para urologista para avaliação adicional.

Causas de infertilidade masculina

Azoospermia excretora. Ausência de espermatozoides no ejaculado, devido a um fator obstrutivo no canal excretor, como vasectomia ou algum outro tipo de obstrução por quadro de infecção prévia.

Azoospermia secretora. Ausência de espermatozoides no ejaculado, devido a uma causa testicular (hipogonadismo hipergonadotrófico), como passado de orquite, quimioterapia, radioterapia, criptorquidia, cirurgias testiculares ou quadros de disgenesia gonadal, Klinefelter, homem XX etc. Casos de azoospermia ou oligozoospermia grave (< 5 milhões de espermatozoides/mℓ) devem ser investigados com avaliação citogenética.

Oligozoospermia. É a redução do número de espermatozoides no ejaculado. Pode ser decorrente de diversas causas: hipogonadismo hipogonadotrófico ou hipergonadotrófico, drogas, tabaco, etanol, varicocele, criptorquidia, doenças infecciosas, inflamatórias ou autoimunes afetando os testículos, acometimento de glândulas anexiais, como vesículas seminais ou próstata, causas genéticas etc.

Astenozoospermia. É a redução da motilidade dos espermatozoides. Pode ocorrer

por alterações na constituição do plasma seminal (pH, potássio, frutose, ácido cítrico, ácido ascórbico, osmolaridade, viscosidade), pela presença de infecções, efeito de medicações, ação de anticorpos antiespermatozoide e alterações morfológicas.

Teratozoospermia. Aumento do percentual de formas anormais de espermatozoides, geralmente causado por varicocele ou alterações citogenéticas.

Necrozoospermia. Aumento da porcentagem de espermatozoides mortos, que pode ser por infecção genital.

■ Conduta

Diante de um paciente com espermograma alterado, deve-se encaminhá-lo para avaliação com urologista. Alguns exames adicionais podem ser precisos, como dosagem de frutose no líquido seminal (ausência congênita de ductos deferentes e vesículas seminais?), ultrassonografia (USG) testicular, biopsia testicular, USG transretal, para avaliar perviedade do ducto ejaculatório, e dosagem de anticorpo antiespermatozoide. Dependendo da causa da infertilidade masculina, pode-se considerar tratamentos como fertilização *in vitro*, com ou sem utilização de injeção intracitoplasmática do espermatozoide dentro do óvulo (ICSI), indução de espermatogênese, tratamento hormonal, entre outros.

Abordagem feminina

■ Anamnese

- Os ciclos menstruais são regulares?
- Idade da menarca, histórico da regularidade dos ciclos menstruais
- Dismenorreia muito importante? Pode sugerir endometriose
- Já teve alguma gravidez? Abortamento? Curetagem? Gravidez ectópica?
- Hemorragia pós-parto? Pensar em hipogonadismo por síndrome de Sheehan
- Já fez alguma cirurgia pélvica?
- Já teve antecedente de doença inflamatória pélvica aguda (DIPA), infecção pélvica ou vaginal, DST?
- Faz uso de algum anticoncepcional? Por quanto tempo? Interrompeu quando?
- Faz uso de alguma medicação?

- Faz uso crônico de anti-inflamatórios não esteroides (AINE)? Reduzem a formação de prostaglandinas, podendo prejudicar a implantação embrionária
- Alguma doença crônica?
- Sente dispareunia? Algum incômodo na relação sexual? Podem sugerir endometriose ou DIPA.

Exame físico

- Exame clínico completo, afastar hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes meli e comorbidades importantes
- Avaliar hirsutismo, galactorreia e acantose nigricante
- Exame ginecológico completo, avaliar colo de útero (afastar neoplasia de colo de útero, corrimentos e infecções uterinas e vaginais) e mamas (afastar neoplasia mamária).

Exames laboratoriais

- Hemograma e bioquímica básica
- Sorologias: vírus da imunodeficiência humana (HIV), sífilis, hepatites B e C, vírus linfotrófico T humano (HTLV-1 e 2), rubéola, citomegalovírus (CMV), toxoplasmose, doença de Chagas
- LH, FSH, estrogênio na primeira fase do ciclo (2º ao 5º dia do ciclo):
  - FSH < 10 UI/mℓ indica reserva ovariana satisfatória
  - FSH > 25 UI/mℓ indica reserva ovariana pobre, mau prognóstico
  - FSH 10 a 25 UI/mℓ deve ser mais bem avaliado quanto à reserva ovariana com uso de clomifeno
- Progesterona na 2ª fase do ciclo (entre 20º e 24º dia do ciclo – para saber se está havendo ovulação):
  - Progesterona > 10 ng/mℓ indica função do corpo lúteo adequada
  - Progesterona < 2 ng/mℓ indica anovulação
  - Progesterona 2 a 10 ng/mℓ sugere possibilidade de ovulação com insuficiência d progesterona. Neste caso a biopsia endometrial pode auxiliar o diagnóstico
- Inibina e hormônio antimulleriano (AMH): se disponíveis, indicam função secretora das células ovarianas (reserva ovariana). Em situações de depleção folicular,

ocorre redução da produção de AMH e inibina, sendo esse um achado de mau prognóstico quanto à probabilidade de ovulação espontânea por essa paciente

- Androgênios: a hiperandrogenemia pode ser uma causa de anovulação, como ocorre síndrome dos ovários policísticos
- Teste pós-coito (Sims-Huhner) para pesquisa da interação muco-sêmen
- Avaliação seriada do muco cervical
- Avaliação imunológica do muco cervical e do fluido seminal: para os casos de teste pós-coito alterado com espermograma normal e avaliação seriada de muco cervical normal.

Exames de imagem

- USG transvaginal (USGTV): 3º ao 5º dia do ciclo – logo após a menstruação:
  - Avaliar se há alguma malformação uterina
  - Avaliar a espessura do endométrio: está adequada para implantação?
  - Avaliar se os ovários são normais
  - Avaliar a quantidade e o tamanho dos folículos normais:
    - Satisfatório: pelo menos 10 folículos com mais de 2 mm na soma dos dois ovários
    - Pobre reserva ovariana: < 5 folículos com mais de 2 mm, contando a soma de ambos os ovários
    - Sugestivo de ovários policísticos: > 12 folículos entre 2 e 9 mm em cada ovário
  - Avaliar se há sinal de doença tubária (hidrossalpinge?)
  - Se necessário, fazer USGTV sequencial ao longo do ciclo, para saber se está tendo ovulação
- Histerossalpingografia em caso de suspeita de imperviedade das tubas:
  - Deve-se avaliar se as tubas uterinas estão pérvias
  - Padrão-ouro para excluir fator tubo peritoneal
- Histeroscopia para avaliação de algum comprometimento intrauterino (miomas, malformações, pólipos, sinéquias etc.) e biopsia endometrial no meio da fase lútea para saber se o endométrio tem padrão secretor, indicando que está havendo ovulação e suficiência de corpo lúteo, caso haja essa suspeita clínica de

insuficiência de corpo lúteo

- Laparoscopia:
  - Avaliar endometriose, aderências e alterações ovarianas, uterinas ou canalicular
  - Alto potencial terapêutico.

Causas de infertilidade feminina

Anovulação. Pode ser por hipogonadismo hipogonadotrófico (causas hipofisárias e hipotalâmicas, funcionais ou não), por síndrome dos ovários policísticos (SOP), por falência ovariana. Pode ser tratada, em alguns casos, com indutores de ovulação, como citrato de clomifeno ou FSH recombinante (ou tratamento da causa específica da anovulação, se possível).

Fator tuboperitoneal. Consiste em uma obstrução do percurso que o óvulo deve fazer até se encontrar com o espermatozoide. Pode ser consequência de infecções genitais por clamídia, gonococo ou alguma outra DST, causando aderências anexiais, ou consequência de procedimentos ou cirurgias pélvicas, que também podem ser causas de bridas e aderências. Deve ser corrigida cirurgicamente, se possível; caso contrário deve ser feita fertilização *in vitro* (FIV) com inseminação artificial.

Fator uterino cervical. Trata-se de algum fator que esteja dificultando os espermatozoides de penetrarem pelo colo do útero. Pode ser muco cervical escasso por hipoestrogenismo, quadro infeccioso, estenose cervical, sinéquias, miomas, pólipos, entre outras causas. Pode ser feito tratamento específico para a etiologia ou tentada inseminação artificial com FIV.

Fator uterino corporal. Algum fator do corpo do útero que esteja prejudicando a fertilidade (mioma, pólipo, sinéquia, endometrite, malformações uterinas). Geralmente causam abortamento ou parto prematuro, mas não são causas frequentes de infertilidade.

Conduta

- Infertilidade por anovulação (progesterona no 22º dia do ciclo baixa, compatível com anovulação):
  - Tratamento da causa específica da anovulação, se possível; caso contrário utilizam-se indutores de ovulação. As causas mais simples de anovulação, como hiperprolactinemia, hiperplasia adrenal congênita (HAC) e alguns casos de SOP, podem ser tratadas por um endocrinologista. Os casos em que será

necessária indução de ovulação devem ser encaminhados para ginecologistas especialistas em reprodução:

- Se houver SOP: perder peso, tratar a resistência à insulina. Ver Capítulo 22 - Síndrome dos Ovários Policísticos
- Se houver HAC: glicocorticoide em dose baixa para reduzir hormônios androgênicos e possibilitar ovulação
- Se houver hiperprolactinemia: suspender os medicamentos que estejam causando, ou tratar com agonista dopaminérgico, se for um caso de prolactinoma
- Se houver anorexia nervosa, exercício físico extenuante ou outra causa hipotalâmica funcional: corrige-se a causa
- Se houver hipogonadismo da obesidade: perder peso

- Infertilidade por disfunção tuboperitoneal: tratamento por laparoscopia (correção de bridas, retirada das aderências, cauterização das endometrioses), se possível, caso contrário considera-se FIV
- Infertilidade por alguma alteração uterina: deve ser corrigida por histeroscopia, se possível; caso contrário considera-se FIV.

Sugestões de leitura

Freitas V, Lima GR. Propedêutica do casal infértil. In: Lima GR, Girão BC, Baracat EC. *Ginecologia de consultório.* São Paulo: Editora de Projetos Médicos; 2003. p. 85.

Jungwirth A et al. Diretrizes para o diagnóstico e tratamento da infertilidade masculina. *Eur Urol.* 2012;61(1):159-63.

Lopes JRC, Ferriani RA, Badalotti M, Beck RT, Cequinel MC. *Guideline para abordagem da infertilidade conjugal.* 27/12/2011. Disponível em: http://www.sbrh.org.br/sbrh_novo/guidelines/guideline_pdf/guideline_de_infertilidade_conjugal.pdf.

Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Sexual dysfunction in men and women. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams textbook of endocrinology.* 12.ed. Philadelphia: Saunders; 2011.

Rosenfield A, Fathalla MF. Infertility. In: Rosenfield A, Fathalla MF. *The FIGO manual of human reproduction and reproductive health.* Nashville: The Parthenon Publishing Group; 1990. v. 3, p. 66.

Serafini PC. *Diagnóstico e tratamento das disfunções endócrinas da mulher com ovário policístico associadas à infertilidade.* São Paulo: Huntington Centro de Medicina Reprodutiva.

Speroff L, Fritz M. Femaly infertility. In: Speroff L, Fritz M. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility.* 7ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. p.1013.

24

Terapia de Reposição Hormonal na Mulher

Introdução

A terapia de reposição hormonal (RH) feminina pode ser feita com estrógenos, progestágenos e andrógenos, com doses e prescrições diferenciadas, dependendo das indicações e dos objetivos de cada tipo de tratamento.

Indicações e objetivos da terapia hormonal feminina

No hipogonadismo feminino na menina pré-púbere, o tratamento visa a desenvolver os caracteres sexuais secundários femininos, iniciar os ciclos menstruais e promover ganho e manutenção de massa óssea. Na menopausa com sintomas climatéricos importantes nos primeiros 5 anos após, visa a reduzir a sintomatologia clínica relacionada com o hipoestrogenismo.

No indivíduo transexual masculino para feminino, o tratamento visa a permitir maior adaptação social das pacientes com identidade sexual feminina e fenótipo masculino. Já na mulher, durante a menacme, desejando anticoncepção, visa a evitar gestação indesejada.

Preparações estrogênicas, progestogênicas e androgênicas disponíveis

■ Estrógenos

Etinilestradiol

É um estrogênio sintético, o mais forte e potente disponível atualmente, utilizado em geral nas pílulas de anticoncepcional oral (ACO). Não deve ser utilizado com o objetivo único de reposição hormonal em mulheres menopausadas, pois, por ser o

estrogênio mais potente, é o mais associado ao risco de eventos tromboembólicos. Portanto, deve ser reservado apenas para quando se deseja obter o efeito contraceptivo desse hormônio. Os ACO têm doses de etinilestradiol que variam entre 15 e 35 µg. Doses menores que 15 µg são incapazes de suprimir o hormônio folículo-estimulante (FSH) e o hormônio luteinizante (LH) de maneira suficiente para impedir o crescimento folicular e a ovulação. Pílulas mais antigas chegavam a dosagens de até 50 µg, mas hoje em dia essas dosagens não são mais utilizadas, devido ao alto risco de eventos trombóticos.

Esse estrogênio não é dosado pelos métodos laboratoriais, de modo que as mulheres em uso de ACO mostram níveis séricos muito baixos de estradiol (pois a produção própria de estradiol fica bloqueada pela inibição das gonadotrofinas promovida pelos ACO).

Estrogênios equinos conjugados (EEC)

São naturais, extraídos da urina de éguas grávidas. Consistem na combinação de mais de dez substâncias com atividade estrogênica, a maioria delas inexistente no organismo humano. Portanto, apesar de ser um estrogênio natural, não existe naturalmente na espécie humana. É um estrogênio barato e muito utilizado na prática clínica para terapia de reposição hormonal (RH) em mulheres na pós-menopausa, sob o nome comercial de Premarin. A dose habitual para RH na menopausa é de 0,625 mg/dia, mas podem ser usadas doses mais baixas, como 0,3 mg/dia, ou mais altas, como 1,25 mg/dia, para as pacientes que mantiverem fogachos ou sintomas de hipoestrogenismo, mesmo na dose habitual de 0,625 mg/dia.

Valearato de estradiol

É um tipo de estrogênio natural, utilizado muito comumente para RH na pós-menopausa, em dose habitual de 0,5 a 2 mg, via oral (VO), 1 vez/dia. 1 mg de valearato de estradiol equivale a 0,625 mg de EEC.

Recentemente, foram liberadas no mercado brasileiro duas pílulas anticoncepcionais, utilizando o valearato de estradiol como fonte de estrogênio em vez do tradicional etinilestradiol (são elas, Qlaira e Stezza).

17-beta-estradiol micronizado VO

É o estrógeno natural produzido pelo corpo humano. É muito utilizado na RH em mulheres no climatério e na pós-menopausa. A dose habitual é de 0,5 a 2 mg VO, 1 vez/dia – 1 mg de 17-beta-estradiol equivale a 0,625 mg de EEC.

17-betaestradiol tópico

É a forma de reposição mais fisiológica, pois não produz pico sérico e mantém nível sérico estável. Não tem efeito de primeira passagem hepática e, por isso, pode ser administrado em doses bem menores do que a RH via oral. Não causa aumento de triglicérides e de pressão arterial e traz risco bem menor de eventos tromboembólicos (por não ter o metabolismo de primeira passagem hepática).

Dose fisiológica = 1 *patch* (adesivo) sobre a pele, trocado 2 vezes por semana, o que causa uma liberação hormonal de 25 a 50 μg de estradiol por dia, dependendo de qual é a apresentação comercial escolhida – 50 μg de estradiol transdérmico por dia equivale a uma dose de 1 mg de estradiol oral por dia, ou 0,625 mg de EEC via oral por dia. Também existe a forma de implante subcutâneo, que libera o equivalente a 25 μg de estradiol por dia, e deve-se trocar o implante a cada 6 meses. Ou sob manipulação, com 0,5 a 2 mg/mℓ, sendo indicado passar 1 mℓ sobre a pele limpa e seca diariamente.

Cipionato de estradiol intramuscular (IM)

Utilizado em algumas ampolas para contracepção injetável mensal. Faz um pico sérico elevado após cada injeção.

Estriol (E3)

É um tipo de estrogênio 10 vezes menos potente que estradiol, utilizado algumas vezes em mulheres no climatério e na pós-menopausa.

Promestrieno

É um tipo de estrogênio utilizado topicamente em cremes e óvulos vaginais para tratamento de atrofia vaginal e uretral pós-menopausa.

Progestágenos

Progesterona natural micronizada

É a maneira de reposição mais fisiológica, a única forma de progesterona natural (as outras são todas sintéticas), mas também é a mais cara.

Dose habitual para RH: 200 mg/dia durante 10 a 12 dias ao mês (deve-se tomar entre os dias 10 e 21 do ciclo menstrual, caso se queiram mimetizar os ciclos menstruais), ou 100 mg/dia continuamente durante todo o mês, caso não se deseje menstruar.

Acetato de medroxiprogesterona

É a formulação mais barata de progesterona. Tem um pouco de efeito corticoide, causando retenção hídrica, edema e ganho de peso.

Dose fisiológica para RH: 5 a 10 mg VO, por 10 a 12 dias do mês (ou uso contínuo durante todo o mês, caso não se queira menstruar).

Noretindrona ou noretisterona

É uma progesterona derivada da testosterona, portanto com efeitos androgênicos, que provoca melhora da libido. Muito usada em pílulas de RH para a pós-menopausa.

Dose habitual: 0,5 a 1 mg VO, 10 a 12 dias no mês ou contínuo. Ou adesivo (*patch*) com doses que variam de 140 a 170 µg de hormônio liberado na corrente sanguínea por dia, devendo o adesivo ser trocado 1 a 2 vezes/semana.

Nomegestrol

Progesterona com mínima atividade antiandrogênica, sem efeito corticoide. Utilizada na RH pós-menopausa na dose de 5 mg, e em pílulas contraceptivas na dose de 2,5 mg.

Deidrogesterona

Progesterona utilizada em algumas pílulas de RH para pós-menopausa.

Dose habitual para RH: 10 mg VO, por 10 a 12 dias no mês ou contínuo.

Trimegestrona

É uma progesterona sintética, derivada do 19-norpregnano, com alta afinidade pelos receptores de progesterona endometriais, e sem afinidade por receptores glicocorticoides, mineralocorticoides ou androgênicos. Utilizada na RH pós-menopausa nos comprimidos Totelle® e Totelle Ciclo®.

Levanogestrel

Muito utilizada em pílulas ACO, em combinação com etinilestradiol. Tem efeito androgênico, podendo causar acne, oleosidade da pele e cabelo, calvície, retenção hídrica e ganho de peso. Por outro lado, devido ao efeito androgênico, não causa redução de libido tão intensamente quanto as outras pílulas anticoncepcionais.

Dose habitual nas pílulas de ACO: 100 a 150 µg.

Gestodeno

Progesterona muito utilizada em pílulas anticoncepcionais orais, praticamente sem atividade androgênica.

Dose habitual: 60 a 75 µg.

Desogestrel

Também utilizada em pílulas anticoncepcionais, e neutra do ponto de vista de atividade androgênica.

Dose habitual: 150 µg, ou 75 µg nas pílulas de progesterona isolada, como Cerazette® e Nactali®.

Drospirenona

É uma progesterona sintética com ação antiandrogênica e antimineralocorticoide. Só perde em potência antiandrogênica para a ciproterona.

Dose habitual em pílulas de ACO: 3 mg.

Ciproterona

É a progesterona de maior ação antiandrogênica. Muito utilizada em pílulas contraceptivas para tratamento de síndrome dos ovários policísticos (SOP).

Em doses altas, pode ser utilizada em situações de hiperandrogenismo, como

hiperplasia adrenal congênita (HAC) não clássica. Nas pílulas de ACO, é utilizada en doses de 2 mg. No entanto, quando utilizada em tratamento de HAC ou hirsutismo, pode ser utilizada em doses de 50 a 100 mg.

Clormadinona

Progesterona sintética, derivada da 17-hidroxiprogesterona, com atividade antiandrogênica moderada, menor que a da ciproterona e a da drospirenona, sem efeito nos receptores mineralocorticoides, e com efeito discreto nos receptores glicocorticoides. Utilizada em algumas pílulas contraceptivas, como a Belara®.

Norelgestromina

Agente progestagênico utilizado em combinação com o etinilestradiol no contraceptivo, na forma de adesivo semanal (Evra®).

Dianogeste

Progesterona sintética, sem atividade androgênica, glico ou mineralocorticoide, utilizada no tratamento da endometriose e também em contraceptivos orais, como a pílula Qlaira®.

Andrógenos

Testosterona injetável

É a forma mais barata de se fazer a suplementação de testosterona, havendo no Brasil algumas opções já prontas comercialmente, não sendo necessário fazer manipulação, como ocorre com outras vias para terapia com testosterona, que muitas vezes precisam ser manipuladas ou compradas no exterior.

A testosterona injetável não é uma via muito fisiológica de reposição, uma vez que causa flutuação muito grande dos níveis séricos, com valores muito altos nos dias após a dose e valores baixos nos dias que antecedem a próxima dose. Por isso, podem haver efeitos colaterais decorrentes do excesso de testosterona após a dose (retenção hídrica, irritação, agressividade, aumento de libido), além de ter o inconveniente dos efeitos colaterais decorrentes do metabolismo de primeira passagem hepática, como queda da lipoproteína de alta densidade (HDL) e aumento de lipoproteína de baixa densidade

(LDL).

A testosterona injetável está disponível nas formas de decanoato de testosterona, cipionato de testosterona, propionato de testosterona ou undecanoato de testosterona. Para mulheres, a dose de reposição na síndrome de insuficiência androgênica pós-climatério seria o equivalente a aproximadamente 50 mg a cada 6 semanas, com um máximo de 6 doses ao ano, mas deve-se sempre preferir formas mais fisiológicas de reposição.

Testosterona oral

Não é uma forma de reposição muito indicada, pois também tem metabolismo de primeira passagem hepática com as mesmas consequências deletérias para o metabolismo lipídico, além de poder causar hepatotoxicidade, principalmente as formas de testosterona 17-alfa-alquiladas (como a metiltestosterona).

No mercado, há disponível o undecanoato de testosterona via oral (androxon), que parece ter menor hepatotoxicidade, quando comparado às outras testosteronas via oral, uma vez que parece chegar na corrente sanguínea via ducto linfático, não passando tanto pela circulação porta e, portanto, pelo fígado, como ocorre com os outros tipos de testosterona via oral. O undecanoato de testosterona via oral é utilizado no sexo feminino de forma empírica na dose de 40 mg (um comprimido), 1 vez/dia, mas não há estudos de segurança com essa dose para saber se seria realmente a dose adequada. Já a metiltestosterona é uma forma oral muito hepatotóxica, por isso deve ser desencorajada. Para mulheres, a dose seria o equivalente a 1,25 a 2,5 mg VO, 1 vez/dia (manipulada, uma vez que não há essa apresentação clínica disponível no mercado brasileiro). Outra opção seria a testosterona micronizada VO, que também precisa ser manipulada.

Testosterona sublingual

Por também não estar disponível no mercado brasileiro, caso se opte por esta via de administração da testosterona, ela também precisa ser manipulada, na forma de testosterona base micronizada 25 mg em veículo sublingual qsp 0,5 mℓ, administrar 1 gota (0,05 mℓ = 2,5 mg), 1 vez ao dia sublingual.

Testosterona em gel

É a melhor via de administração da testosterona, a mais fisiológica, pois não causa pico sérico nem flutuação muito grande dos níveis séricos e não tem metabolismo de primeira passagem hepática. Precisa ser manipulada ou comprada importada. No exterior, há formulações prontas (androgel a 1% e 1,62%; testim 1%) com concentrações que são muito altas para a reposição androgênica feminina, mas adequadas para a masculina.

Para mulheres, o ideal seria manipular testosterona base micronizada 1 a 5 mg em base hormonal transdérmica ou veículo de ultra-absorção hormonal (VUH) qsp 1 mℓ, e aplicar um jato (1 mℓ) 1 vez/dia em pele limpa e seca, sobre o abdome ou a parte interna dos braços, antebraços ou coxas. Sempre orientar lavar bem as mãos após a aplicação do gel.

Testosterona em *patch*

Também é sem metabolismo hepático e bastante fisiológica, por não causar pico sérico. Não disponível no Brasil e ainda não aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), pode ser encontrada no exterior.

Um sistema transdérmico de 28 cm^2 oferece 8,4 mg de testosterona, causando uma liberação de aproximadamente 300 µ/dia, devendo ser trocado a cada 3 a 4 dias (no homem, a reposição seria equivalente a 1 a 2 adesivos ao dia). Um *patch* de 5 mg (Androderm, Testoderm) oferece uma liberação de 180 µ/dia. Estudos mostraram que a sintomatologia clínica da mulher com deficiência androgênica melhorava progressivamente com reposições equivalentes a 150, 200 e 300 µ/dia, sendo a melhora proporcional à dose.

Implante subcutâneo de testosterona

Realizada em algumas clínicas, coloca-se implante subcutâneo com cilindros de testosterona, que deve ser trocado a cada 3 a 6 meses.

Deidroepiandrosterona (DHEA)

Androgênio mais fraco, disponível comercialmente no exterior em comprimidos de 25 e 50 mg, muitas vezes utilizado para almejar melhora na mulher pós-menopausa com

síndrome de insuficiência androgênica.

DHEA tem uma potência androgênica 20 vezes menor que a da testosterona.

Adesivo gengival

Não disponível no Brasil.

Reposição hormonal

Hipogonadismo em meninas pré-púberes

No hipogonadismo em meninas pré-púberes, visando ao desenvolvimento de caracteres sexuais secundários, deve-se iniciar o tratamento com 11 a 12 anos de idade:

- EEC 0,07 a 0,15 mg VO 1 vez/dia (ou doses equivalentes de outros estrogênios, con etinilestradiol 2 a 5 µg/dia; ou 17-beta-estradiol VO 5 µg/kg/dia; ou 17-beta-estradiol tópico 0,1 µg/kg/dose de 3/3 dias; ou aproximadamente 1/8 do *patch* de 25 µg de estradiol de adulto a cada 3 dias) por 1 a 2 anos até obter desenvolvimento mamário compatível com mamas M3/M4 do estágio puberal de Tanner
- Aumenta-se a dose para EEC 0,30 mg VO 1 vez/dia, durante mais 6 a 12 meses (o doses equivalentes dos outros tipos de estrógenos)
- Aumenta-se a dose para EEC 0,625 mg/dia (ou 10 µ de etinilestradiol, ou 1 a 2 mg d 17-beta estradiol VO ou 25 µg de 17 beta estradiol *patch* a cada 3 dias) e associar acetato de medroxiprogesterona 5 a 10 mg VO, por 10 a 12 dias no mês (a progesterona não precisa ser iniciada desde o início da reposição, pois o útero demora um tempo para amadurecer e se estrogenizar). Manter o estrogênio durante os dias 1 a 21 do ciclo, manter a progesterona nos dias 10 a 21 do ciclo, suspender os hormônios entre os dias 21 e 28 do ciclo, e então iniciar novo ciclo
- Acompanha-se com ultrassonografia (USG) pélvica, pois vai haver crescimento e desenvolvimento uterino. O útero precisa ter 14 a 16 cm^3 e estar com endométrio bem estrogenizado, para que seja possível ocorrer a menstruação. O endométrio pouco estrogenizado é bem fino, com 2 a 3 mm de espessura e, à medida que aumenta a estrogenização do endométrio, sua espessura aumenta em até 4 a 6 vezes. O endométrio precisa chegar a valores de pelo menos 7 a 8 mm de espessura para

que possa ocorrer a nidação do zigoto e a gravidez. Caso não ocorra gravidez, o endométrio prolifera mais um pouco e então descama, promovendo a menstruação. Geralmente leva mais 1 a 2 anos para que ocorra a menarca.

Síndrome de Turner

Caso não ocorra o desenvolvimento espontâneo de caracteres sexuais secundários na síndrome de Turner, deve-se iniciar a reposição de EEC 0,07 a 0,15 mg/dia aos 12 a 13 anos de idade (ou doses equivalentes dos outros tipos de estrogênios, conforme descrito em item anterior) e manter por 1 a 2 anos até o desenvolvimento mamário compatível com M3/M4. Nunca se deve iniciar a RH antes dos 12 anos de idade na síndrome de Turner, para evitar comprometimento estatural.

- Aumenta-se a dose de EEC para 0,30 mg/dia, mantendo-a por mais 6 a 12 meses (ou doses equivalentes dos outros estrógenos)
- Aumenta-se a dose de EEC para 0,625 mg/dia e associa-se progesterona 10 a 12 dia no mês
- Mantém-se reposição plena cíclica até os 50 anos de idade
- Após os 50 anos de idade, interrompe-se a RH.

Reposição hormonal na menopausa

Entre os 40 a 50 anos de idade, começa a haver depleção de folículos, de modo que os ciclos menstruais começam a ficar anovulatórios, e isto pode gerar hiperplasia endometrial por hiperestímulo estrogênico sem contrabalanço da progesterona (já que muitas vezes a mulher não ovula e, portanto, não se forma o corpo lúteo). Esse aumento de ciclos anovulatórios pode cursar com irregularidade menstrual, aumento de fluxo menstrual e hemorragias, característicos do período que antecede a menopausa, chamado de climatério. Caso se opte por tratar a irregularidade menstrual desse período, pode-se fazer o tratamento com progesterona cíclica ou contínua (dependendo do desejo de menstruar ou não), visando a contrabalançar o hiperestímulo estrogênico. Nesta fase, ainda não é necessário fazer a associação com estrógeno, pois os ovários ainda são secretores.

Depois da menopausa (1 ano sem ciclos menstruais), podem começar então os sintomas de hipoestrogenismo, que incluem: fogachos, insônia, irritabilidade,

depressão, fadiga, atrofia de pele, de mucosa vaginal com dispareunia e de mucosa uretral com disúria, polaciúria, infecções urinárias de repetição, incontinência urinária, dislipidemia (aumento de LDL, redução de HDL), aumento da resistência arterial periférica com elevação da pressão arterial, maior agregação plaquetária, osteoporose, distúrbios cognitivos e de memória, aumento da gordura visceral abdominal com maior resistência insulínica e risco de síndrome metabólica, entre outros.

Neste momento, pode-se iniciar a terapia de reposição estrogênica (associada à progesterona, se a mulher ainda tiver útero), desde que iniciada imediatamente após a menopausa e mantida por, no máximo, 5 anos (por ser o tempo de segurança evidenciado nos estudos), em pacientes que tenham sintomas importantes de hipoestrogenismo e não tenham contraindicação à RH. As contraindicações à RH são: história pessoal ou suspeita de câncer de mama ou endométrio ou alto risco genético para esse tipo de neoplasias, espessamento endometrial ou sangramento transvaginal de causa ainda não esclarecida, história pessoal de evento tromboembólico ou alto risco para esse tipo de evento, doença hepática aguda ou insuficiência hepática, hipertensão mal controlada, diabetes melito mal controlado. A RH estrogênica na mulher menopausada pode trazer piora clínica em pacientes com histórico de miomas, endometriose, lúpus, colelitíase ou enxaqueca, e deve ser desencorajada naquelas com histórico familiar de neoplasias de mama, endométrio, eventos trombóticos e eventos cardiovasculares importantes na família.

A terapia de RH com estrógenos e progestágenos na menopausa visa mimetizar a secreção fisiológica desses hormônios na mulher, de modo que a dose de hormônios utilizada em mulheres que entram em menopausa precoce (antes dos 40 anos) deve ser, portanto, pelo menos 2 vezes maior que a dose dos mesmos hormônios utilizados nas mulheres em menopausa após os 40 anos, já que a secreção fisiológica de estrogênios é pelo menos o dobro nas mais jovens. Nos casos de menopausa precoce, a RH pode ser feita, inclusive, utilizando-se as próprias pílulas anticoncepcionais, se não houver contraindicação. No caso de pacientes em menopausa precoce (< 40 anos), a RH deve ser mantida até os 50 anos de idade e depois suspensa.

O objetivo durante a RH é manter o estradiol em níveis séricos de aproximadamente 40 a 50 pg/mℓ na mulher com menopausa fisiológica.

Prescrição da reposição hormonal pós-menopausa

Deve-se iniciar com dose plena de estrógeno e progesterona diários. Não é preciso fazer progesterona cíclica, uma vez que não se deseja obter ciclos menstruais, mas apenas proteger o útero de carcinoma endometrial.

As doses de estrogênio utilizadas são:

- 17-beta-estradiol, *patch*: 25 a 50 µg 2 vezes/semana (100 µg na menopausa precoce)
- 17-beta-estradiol micronizado VO: 1 a 2 mg/dia (3 a 4 mg/dia na menopausa precoce)
- 17-beta-estradiol gel: 0,5 a 2 mg/mℓ. Aplicar 1 mℓ/dia, em pele limpa e seca
- EEC: 0,3 a 0,625 mg/dia (1,25 mg/dia na menopausa precoce)
- Valearato de estradiol: 1 a 2 mg/dia (3 a 4 mg/dia na menopausa precoce)
- Etinilestradiol: geralmente não é utilizado na terapia de RH após a menopausa, mas pode ser utilizado na dose de pílulas anticoncepcionais de baixa dosagem (15 a 20 µg/dia), no caso de pacientes em menopausa precoce até a idade da menopausa fisiológica, caso não haja contraindicações (como história de eventos tromboembólicos ou neoplasias hormônio dependentes).

As doses de progesterona utilizadas são:

- Progesterona natural micronizada: 100 a 200 mg/dia
- Acetato de medroxiprogesterona: 5 a 10 mg/dia
- Noretisterona: 0,5 a 1 mg/dia VO ou 140 a 170 µg tópico (*patch*), 2 vezes/semana
- Drospirenona: 2 mg/dia
- Didrogesterona: 5 a 10 mg/dia
- Nomegestrol: 5 mg/dia
- Gestodeno: 25 mg/dia
- Trimegestona: 0,125 a 0,250 mg.

Outras opções de reposição hormonal na menopausa

Tibolona. É uma molécula que tem atividade estrogênica em alguns tecidos (no osso, melhorando a perda de massa óssea, e na vagina, melhorando a secura vaginal e a dispareunia), atividade progestogênica no endométrio e atividade androgênica em alguns tecidos – no fígado, reduzindo HDL; no sistema nervoso central (SNC) aumentando a libido e melhorando os sintomas vasomotores. Portanto, tem potencial

para melhora dos sintomas da menopausa, mas também é contraindicada em pacientes com história pessoal de neoplasia hormônio-dependente (mama ou endométrio) e com histórico de eventos trombóticos ou doença hepática ativa.

O risco de câncer de mama é menor do que com a terapia com estrógeno e progesterona, porém maior do que com a terapia com estrogênio isolado. Já o risco de câncer de endométrio é maior do que a terapia com estrogênio isolado ou combinado com progesterona. Como efeitos colaterais, pode causar retenção hídrica, ganho de peso, cefaleia, oleosidade da pele, hirsutismo, sangramento transvaginal irregular, depressão e HDL baixa. Dose habitual: 1,25 a 2,5 mg VO 1 vez/dia.

Moduladores seletivos dos receptores estrogênicos (SERM; raloxifeno tamoxifeno). Os SERM são medicações com ação agonista de estrogênios em alguns tecidos, como osso e fígado; portanto, reduzindo o risco de osteoporose, mas piorando o perfil lipídico e o risco de eventos trombóticos, e com ação antagonista em outros, como mama e SNC; portanto, sendo úteis no tratamento de ginecomastia ou câncer de mama, mas trazendo como efeitos colaterais os sintomas vasomotores do hipoestrogenismo cerebral. Os efeitos colaterais são aumento de fogachos, sintomas vasomotores e risco de tromboembolismo venoso e de dislipidemias.

Fitoestrógenos (isoflavona, ipriflavona). São substâncias semelhantes ao estradiol, mas bem menos potentes, encontradas em soja, grãos integrais, linhaça e legumes. Até o momento, os estudos são controversos e não há evidências a favor e nem contra essas substâncias. Não se sabe se elas são realmente seguras e capazes de trazer algum benefício para a mulher na pós-menopausa, mas são prescritas por alguns profissionais e parecem trazer benefício para alguns casos selecionados de pacientes.

Estrogênio tópico. Para sintomas de atrofia vaginal e uretral (creme na forma de aplicadores, ou óvulos vaginais de estradiol, estriol ou promestrieno).

Síndrome de insuficiência androgênica na mulher

A síndrome de insuficiência androgênica (SIA) na mulher é caracterizada pelos sinais e sintomas decorrentes da queda de androgênios (redução da biodisponibilidade da testosterona) na mulher pós-menopausa que esteja com nível estrogênico normal. Os níveis séricos de testosterona caem naturalmente durante a vida reprodutiva da mulher, e na pós-menopausa esses níveis podem ficar ainda menores. Uma mulher saudável na menacme produz aproximadamente 300 μg/dia de testosterona (25% de origem

ovariana, 25% de origem adrenal e 50% pela conversão periférica da androstenediona, cuja síntese por sua vez é 50% ovariana e 50% adrenal). Mulheres com 40 anos têm níveis séricos de testosterona de cerca de metade dos níveis séricos de mulheres com 20 anos, e depois da menopausa esses níveis podem cair ainda mais.

Como consequência da redução androgênica, pode ocorrer sintomatologia, como queda de libido e piora da função sexual, piora da sensação de bem-estar, perda de massa óssea e de massa e força muscular, irritação, humor disfórico, fadiga, instabilidade vasomotora, piora da cognição e memória, lubrificação vaginal insatisfatória mesmo com terapia estrogênica, afinamento e rarefação de pelos pubianos. Nesses casos, tendo sido excluídas outras causas para a sintomatologia, pode-se considerar a terapia androgênica nessas mulheres, principalmente se em pós-menopausa, desde que estejam adequadamente estrogenizadas (ou seja, é necessário que a mulher em pós-menopausa já esteja em uso de terapia estrogênica para que se pense em associar terapia androgênica).

Muitas vezes, a terapia estrogênica isoladamente já é capaz de melhorar a lubrificação vaginal, os sintomas vasomotores e o bem-estar geral da paciente, de modo que se torna desnecessária a associação com terapia androgênica. Além disso, não há estudos suficientes com o uso de terapia androgênica sozinha na ausência de terapia estrogênica, de forma que nessa situação esse tipo de terapia passa a ser então desaconselhado. Lembrando que, na presença de útero, a associação de progesterona se faz obrigatória nas pacientes em uso de estrógeno, independentemente da associação ou não com terapia androgênica.

Os estudos com terapia androgênica em mulheres na menacme que apresentavam queixa de queda de libido e disfunção sexual conseguiram comprovar alguma melhora na função sexual dessas pacientes, mas pela ausência de estudos adequados de segurança, essa terapia ainda não foi bem estabelecida. Lembrando que, caso seja utilizada em mulheres em período fértil, deve ser sempre associada a um método eficaz de contracepção, uma vez que pode causar teratogenicidade em fetos femininos.

A via tópica parece ser a mais segura para a reposição androgênica na mulher, e por isso é a via preferencial para esse tipo de terapia. Sabe-se que os androgênios orais têm metabolismo de primeira passagem hepática, causando hepatotoxicidade e piora de perfil lipídico, principalmente de HDL. Não houve, até o momento

comprovação se os androgênios via tópica também causam piora de perfil lipídico, nem se causam aumento de pressão e piora do risco cardiovascular. Por isso, todos esses fatores devem ser monitorados.

A terapia androgênica está contraindicada em mulheres com história de câncer de mama ou endométrio, em mulheres com algum tipo de hepatopatia ou doença cardiovascular estabelecida, gestantes e lactantes, pacientes com alopecia androgênica ou graus variáveis de hirsutismo. Deve ser utilizada por um curto período de tempo, apenas para melhora da sintomatologia clínica da SIA, já que não há ainda estudos de segurança a longo prazo desse tipo de terapia.

Deve-se almejar deixar os androgênios dentro da faixa de normalidade para a faixa etária, visando evitar efeitos colaterais indesejáveis, como hirsutismo, acne, alopecia com entrada temporal, engrossamento da voz, retenção hídrica e clitoromegalia.

Na prescrição, sempre se deve preferir a via tópica: testosterona base micronizada, 1 a 5 mg, em base hormonal transdérmica ou VUH qsp 1 mℓ, aplica-se 1 mℓ (1 jato) 1 vez/dia em pele limpa e seca, sobre o abdome ou a parte interna de coxas, braços ou antebraços. Deve-se lavar bem as mãos após a aplicação, visando a evitar a contaminação de outras pessoas com restos de hormônio presentes em mãos mal lavadas.

Paciente transexual masculino para feminino

- Inicia-se com dose plena de estrogênio (EEC 0,625 mg VO, 1 vez/dia) e associa-se ciproterona em dose alta de 50 mg/dia, para bloquear os efeitos androgênicos
- Para crescer mais as mamas, dobra-se a dose (EEC 1,25 mg/dia)
- Não é necessária a associação com progesterona, pois não há útero (as pacientes devem ser submetidas previamente à orquiectomia bilateral).

Riscos e efeitos colaterais da reposição hormonal

O estrogênio VO tem efeito de primeira passagem hepática, pelo qual se transforma em estrona, que é bem menos potente. Por isso, quando administrado via oral, sua dosagem deve ser bem maior do que quando administrado por via tópica. Esse efeito de primeira passagem hepática causa aumento de HDL, redução de LDL, aumento de triglicérides maior síntese de proteínas pró-coagulantes (eleva o risco de eventos

tromboembólicos), redução da síntese de proteínas inflamatórias, maior viscosidade da bile (aumenta colecistopatia calculosa) e elevação da renina (risco de hipertensão).

O uso de estrogênio pode causar cefaleia, náuseas, vômito, tontura, cãibras, ganho de peso, retenção hídrica, mastalgia, melasma, irritabilidade e nervosismo. Está formalmente contraindicado se houver história pessoal de neoplasia hormônio-dependente (mama ou endométrio) ou evento tromboembólico prévio, além de hepatopatia ativa. Seu uso pode desencadear piora de situações clínicas, como mioma uterino, endometriose, enxaqueca e lúpus, devendo ser, portanto, evitado nesses casos.

O estrogênio tópico não tem o efeito de primeira passagem pelo fígado, por isso as doses utilizadas por via tópica são bem menores que as utilizadas por via oral. Não tem o efeito de piora de triglicérides, nem sobre pressão arterial ou risco de eventos tromboembólicos, além de não aumentar o risco de colecistopatia calculosa. Não altera os marcadores inflamatórios. Portanto, esta deve ser a via de escolha para pacientes de risco cardiovascular, como as hipertensas, diabéticas ou tabagistas.

Progesterona pode ter efeito androgênico ou antiandrogênico, dependendo de qual é a progesterona utilizada. Pode causar fadiga, depressão, queda de libido, aumento de apetite e de peso e sangramento intermenstrual.

Andrógenos podem causar aumento de acne, oleosidade da pele, queda de cabelo, entradas temporais, clitoromegalia, hirsutismo, engrossamento da voz, aumento de libido, retenção hídrica, piora lipídica com aumento de LDL e queda de HDL resistência insulínica, aumento pressórico, possível aumento de risco cardiovascular, eritrocitose, hepatotoxicidade, irritação, agressividade e maior risco de neoplasias hormônio dependentes.

Contraindicações à reposição hormonal feminina

- Carcinoma de endométrio não tratado ou não curado
- Carcinoma de mama. História familiar não é uma contraindicação absoluta, apenas história pessoal
- Hepatopatia ativa
- Evento trombótico prévio.

Monitoramento durante o tratamento

- Mamografia ou USG das mamas (se jovens, com mamas densas, que são visualizada melhor na USG do que na mamografia) antes de iniciar a RH e então anualmente
- Ultrassonografia transvaginal (USGTV) antes de iniciar RH e então anualmente
- Densitometria mineral óssea (DMO) antes do tratamento e anualmente, se alterada (c a cada 5 anos, se normal)
- FSH (ter um basal e um controle após RH para verificar a adequação da dosagem). A RH deve diminuir, mas não normalizar o FSH
- Estradiol: deve ser mantido em valores de referência dentro da fase folicular durante RH, ou seja, cerca de 40 pg/mℓ na mulher com menopausa fisiológica
- Progesterona: deve ser mantida em valores dentro da fase lútea nos dias em que estiver em uso. Deve-se lembrar que a única progesterona dosável laboratorialmente é a micronizada natural, pois as outras sintéticas não são dosáveis
- Globulina ligadora de hormônio sexual (SHBG): deve se elevar com a terapia de RH
- Glicemia, lipídios, lipoproteína (a), homocisteína, fibrinogênio: avaliar risco cardiovascular.

Sugestões de leitura

Associação Médica Brasileira. Conselho Federal de Medicina. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia Obstetrícia. *Terapia androgênica feminina – Projeto Diretrizes*. 10/11/2011.

Bachmann G, Bancroft J, Braunstein G et al. Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement o definition, classification, and assessment. *Fertil Steril*. 2002;77:660-5.

Baracat EC, Haidar MA, Rodrigues Lima G, Simões RD. Síndrome do climatério: aspectos terapêuticos atuais. *Ars Curandi*. 1991;24:9-15.

Fernandes CE. Síndrome de insuficiência androgênica – Critérios diagnósticos e terapêuticos. *Revista de Psiquiatria Clínica – USP*. 2006;33(3):152-61.

Fonseca HP. Deficiência androgênica na mulher. *Rev Assoc Med Bras*. 2010;56(5):579-82.

Gambrell R. The menopause: benefits and risks of estrogen-progestogen replacement therapy. *Fertil Steril*. 1982;37(4):457-74.

Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Endocrinology and aging. In: Melmed S, Polonsky KS, Lar PR, Kronenberg HM. *Williams textbook of endocrinology*. 12ª ed. Philadelphia: Saunders; 2011.

Utian WH. Overview on menopause. *Am J Obstet Gynecol*. 1987;156:1280-3.

Vilar L. Terapia hormonal da menopausa: quando e como? In: Vilar L. *Endocrinologia clínica*. 4.ed. São Paulo Guanabara Koogan; 2009.

Anexo

Tabelas importantes para a terapia de RH na mulher

As Tabelas 24.1 a 24.3 apresentam informações importantes sobre a terapia de RH na mulher.

Tabela 24.1 Produtos disponíveis para terapia de RH feminina pós-menopausa.

Estrogênios		
Tipo de estrogênio	**Nomes comerciais**	**Apresentação**
Estrogênio via oral (1 comprimido ao dia)		
Estrogênios equinos conjugados (EEC)	Premarin	0,3/0,625/1,25/2,5 mg
Valerato de estradiol	Primogyna	1 ou 2 mg
17-beta-estradiol	Natifa	1 mg
	Estrelle	1 mg
Estriol	Ovestrion oral	1 ou 2 mg
Estrogênio em gel (aplicar diário ou em dias alternados)		
17-beta-estradiol	Sandrena gel	Sachês de 0,5 e 1 mg
	Estreva gel	Compressão 0,5 mg
	Oestrogel – bisnaga de 80 g com régua	2,5 g do creme correspondem a 1,5 mg de

	dosadora	estradiol
Estrogênio em adesivo (aplicar a cada 3 dias, ou 2 vezes/semana)		
17-beta-estradiol	Estradot	25, 50 e 100 µg
	Systen	25, 50 e 100 µg
Estrogênio tópico vaginal (2 vezes/semana)		
Estriol	Ovestrion	Bisnaga com 50 g com aplicador vaginal de 1 g
	Stele	Bisnaga com 50 g com aplicador vaginal de 1 g
Promestrieno	Colpotrofine	Óvulos vaginais (caixa com 20)
		Bisnaga de 30 g com aplicador vaginal de 1 g
Estrogênio equino conjugado	Premarin	Bisnaga de 26 g com aplicador vaginal de 1 g (0,625 mg/g)
Estrogênio em implante (trocar a cada 4 a 8 meses)		
17-beta-estradiol	Riselle	25 mg
Progesteronas		
Tipo de progesterona	**Nomes comerciais**	**Apresentação**
Progesterona natural micronizada	Utrogestan	100 e 200 mg
	Evocanil	100 e 200 mg
Deidrogesterona	Duphaston	10 mg
Nomegestrol	Lutenil	5 mg
Acetato de		

medroxiprogesterona	Farlutal	2,5/5/10 mg
Noretisterona ou Noretindrona	Primolut-nor	10 mg
Terapia combinada		
Tipo de progesterona	**Nomes comerciais**	**Apresentação**
Terapia combinada via oral (1 comprimido ao dia)		
Noretisterona	Cliane	2 mg de valearato de estradiol + 1 mg de noretisterona
	Suprema	2 mg de valearato de estradiol + 1 mg de noretisterona
	Gineane	2 mg de valearato de estradiol + 1 mg de noretisterona
	Natifa Pro	1 mg de valearato de estradiol + 0,5 mg de noretisterona
	Activelle	1 mg de valearato de estradiol + 0,5 mg de noretisterona
	Suprelle	1 mg de valearato de estradiol + 0,5 mg de noretisterona
Drospirenona	Angeliq	1 mg de 17β E2 + 2 mg de drospirenona
Gestodeno	Avaden	16 comprimidos (1 mg de 17β E2) + 12 comprimidos (1 mg de 17β E2+ 25 mg de gestodeno)
Deidrogesterona	Femoston Conti	1 mg de 17β E2 + 5 mg de didrogesterona
		14 cápsulas (1 mg de 17β E2) + 14 cápsulas

	Femoston	(1 mg de 17β E2 + 10 mg de didrogesterona)
Trimegestona	Totelle	1 mg de 17β E2+ 0,125 mg de trimegestona
	Totelle ciclo	14 cápsulas (1 mg de 17β E2) + 14 cápsulas (1 mg de 17β E2 + 0,250 mg de trimegestona)
Acetato de medroxiprogesterona (AMP)	Repogen Conti	0,625 mg de EEC + 2,5 mg de AMP
	Repogen ciclo	14 cápsulas (0,625 mg de EEC) + 14 cápsulas (0,625 mg de EEC + 5 mg de AMP)
	Selecta	0,450 mg de EEC + 1,5 mg de AMP
Estrogênios		
Tipo de estrogênio	**Nomes comerciais**	**Apresentação**
Terapia combinada adesivo (caixas com 8 adesivos, trocar 2 vezes/semana)		
Noretisterona	Estalis	50 µg de 17β E2 + 140 µg de norestisterona
	Systen conti	50 µg de 17β E2 + 170 µg de norestisterona
	Systen sequi	4 adesivos (50 µg de 17β E2) + 4 adesivos (50 µg de 17β E2 + 170 µg de noretisterona)

Tibolona	
Nomes comerciais	**Apresentação**
Livial	1,25 e 2,5 mg
Tibial	2,5 mg
Libiam	1,25 e 2,5 mg

Livonon	1,25 e 2,5 mg
Reduclin	2,5 mg

Tabela 24.2 Produtos disponíveis para terapia RH feminina na menacme em mulheres hipogonádicas.

Tipo de progesterona	Nomes comerciais®	Apresentação
Terapia combinada via oral (1 comprimido ao dia)		
Levanogestrel	Cicloprimogyna	11 cápsulas (2 mg de valerato E2) + 10 cápsulas (2 mg de valerato E2 + 0,5 mg de levanogestrel)
Ciproterona	Climene	11 cápsulas (2 mg de valerato E2) + 10 cápsulas (2 mg de valerato E2 + 1 mg de ciproterona)
	Elamax	11 cápsulas (2 mg de valerato E2) + 10 cápsulas (2 mg de valerato E2 + 1 mg de ciproterona)

Tabela 24.3 Anticoncepcionais disponíveis no mercado.

Tipo de progesterona	Nomes comerciais®	Apresentação
15 µg de etinilestradiol		
Gestodeno 60 µg	Adoless	28 cápsulas
	Mínima	28 cápsulas
	Tantin	28 cápsulas
	Alexa	24 cápsulas
	Minesse	24 cápsulas
	Mirelle	24 cápsulas

	Sublima	24 cápsulas
	Lizzy	24 cápsulas
Etonogestrel 120 µg	Nuvaring	1 anel vaginal (deixar 3 semanas e ficar 1 semana sem anel)
20 µg de etinilestradiol		
Gestodeno 75 µg	Alestra 20	21 cápsulas
	Diminut	21 cápsulas
	Femiane	21 cápsulas
	Ginesse	21 cápsulas
	Hormonet	21 cápsulas
	Micropil	21 cápsulas
	Previane	21 cápsulas
	Tâmisa 20	21 cápsulas
Desogestrel 150 µg	Primera 20	21 cápsulas
	Femina	21 cápsulas
	Malú	21 cápsulas
	Mercilon	21 cápsulas
	Mercilon conti	28 cápsulas (2 cápsulas inertes e 5 cápsulas com apenas etinilestradiol)
	Minian	21 cápsulas
Levanogestrel 100 µg	Level	21 cápsulas
	Miranova	21 cápsulas

Drospirenona 3 mg	Iumi	24 cápsulas
	Yaz	24 cápsulas
Norelgestromina 150 µg	Evra	3 adesivos (trocar semanalmente e folgar 1 semana)
30 g de etinilestradiol		
Gestodeno 75 µg	Allestra 30	21 cápsulas
	Ciclogyn	21 cápsulas
	Ginera	21 cápsulas
	Micropil 30	21 cápsulas
	Minulet	21 cápsulas
	Tâmisa 30	21 cápsulas
	Gestinol 28	28 cápsulas (amenorreia)
Desogestrel 150 µg	Microdiol	21 cápsulas
	Primera 30	21 cápsulas
Levanogestrel 150 µg	Ciclo 21	21 cápsulas
	Gestrelan	21 cápsulas
	Nociclin	21 cápsulas
	Nordette	21 cápsulas
	MIcrovlar	21 cápsulas
Drospirenona 3 mg	Elani ciclo	21 cápsulas
	Elani	28 cápsulas (amenorreia)
	Yasmin	21 cápsulas

	Dalyne	21 cápsulas
Clormadinona 2 mg	Belara	21 cápsulas
35 µg de etinilestradiol		
Ciproterona 3 mg	Diane 35	21 cápsulas
	Diclin	21 cápsulas
	Selene	21 cápsulas
	Repopil	21 cápsulas
	Ciprane	21 cápsulas
	Artemidis 35	21 cápsulas
50 µg de etinilestradiol		
Levanogestrel 250 µg	Evanor	21 cápsulas
	Neovlar	21 cápsulas
	Lovelle	21 cápsulas vaginais
1,5 mg estradiol hemi-hidratado		
Nomegestrol 2,5 mg	Stezza	24 cápsulas + 4 cápsulas inertes
ACO Bifásico		
Gracial		7 cápsulas (40 µg de EE + 25 µg de desogestrel) 15 cápsulas (30 µg de EE + 125 µg de desogestrel)
ACO Trifásico		
		6 cápsulas (30 µg de EE + 50 µg de levanogestrel)

Levordiol		5 cápsulas (40 µg de EE + 75 µg de levanogestrel) 10 cápsulas (30 µg de EE + 150 µg de levanogestrel)
Triquilar		6 cápsulas (30 µg de EE + 50 µg de levanogestrel) 5 cápsulas (40 µg de EE + 75 µg de levanogestrel) 10 cápsulas (30 µg de EE + 125 µg de levanogestrel)
ACO 5 Fases		
Qlaira		2 cápsulas (3 mg de valearato de estradiol) 5 cápsulas (2 mg de valearato de estradiol + 2 mg de dianogeste) 17 cápsulas (2 mg de valearato de estradiol + 3 mg de dianogeste) 2 cápsulas (1 mg de valearato de estradiol) 2 cápsulas inativas
Progesterona isolada		
Desogestrel 75 µg	Cerazette	28 cápsulas
	Nactali	28 cápsulas
Noretisterona 350 µg	Norestin	35 cápsulas
	Micronor	35 cápsulas
Linestrenol 500 µg	Exluton	28 cápsulas

Injetável mensal		
Ciclofemina		5 mg de cipionato de estradiol + 25 mg de MPA
Depomes		5 mg de cipionato de estradiol + 25 mg de MPA
Mesigyna		5 mg de valearato de estradiol + 50 mg de noretisterona
Perlutan		10 mg de enantato de estradiol + 150 mg de di-hidroxiprogesterona
Algestona		10 mg de enantato de estradiol + 150 mg de di-hidroxiprogesterona
Daiva		10 mg de enantato de estradiol + 150 mg de di-hidroxiprogesterona
Preg-Less		10 mg de enantato de estradiol + 150 mg de di-hidroxiprogesterona
Uno-Ciclo		10 mg de enantato de estradiol + 150 mg de di-hidroxiprogesterona
Injetável trimestral		
Depo Provera		150 mg deAMP
Implante		
		Liberação diária de aproximadamente 60 µg de etanogestrel no primeiro mês,

Implanon		com redução da liberação hormonal até aproximadamente 25 μg/dia de etanogestrel no terceiro ano. O implante deve ser trocado a cada 3 anos

25

Hipogonadismo Masculino e Terapia de Reposição Hormonal Androgênica

Definição

Síndrome causada pela falência dos testículos em produzir níveis fisiológicos de testosterona e número adequado de espermatozoides, em virtude da falência de um ou mais itens do eixo hipotálamo-hipófise-testículo. Pode ser congênito ou adquirido.

Classificação

Hipogonadismo primário. Falência testicular direta, das células de Leydig e/ou de Sertoli, causando redução da testosterona e da espermatogênese, com níveis elevados de hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH).

Hipogonadismo secundário. Falência hipofisária ou hipotalâmica, cursando com níveis baixos de testosterona em vigência de gonadotrofinas baixas ou inapropriadamente normais. Os testículos são anatômica e funcionalmente normais, mas não produzem testosterona em níveis adequados devido à falta de estímulo apropriado.

Hipogonadismo misto/combinado. Falência associada do testículo e da hipófise-hipotálamo, causando níveis baixos de testosterona com gonadotrofinas em valores variáveis, de acordo com qual o local de predominância da falência. As causas são hemocromatose, talassemia, corticoterapia prolongada, alcoolismo, envelhecimento, diabetes melito, síndrome metabólica, obesidade, entre outras.

Quadro clínico

O quadro clínico do hipogonadismo masculino depende muito da idade de instalação da

deficiência androgênica (se congênita ou adquirida), da intensidade, duração, comorbidades associadas, grau de sensibilidade aos andrógenos, tratamento prévio, entre outros fatores. Os sinais e sintomas geralmente começam a aparecer quando há testosterona total < 300 ng/dℓ, e o quadro clínico pode variar desde sintomatologia bastante inespecífica até alguns sinais e sintomas que são um pouco mais específicos da falta de hormônios masculinos.

Sinais e sintomas mais específicos

- Ambiguidade genital (se houver hipogonadismo desde o 1º trimestre da gestação)
- Micropênis ou criptorquidia (se houver hipogonadismo desde o 3º trimestre da gestação)
- Atraso no desenvolvimento sexual e no aparecimento de caracteres sexuais secundários e hábito eunucoide (no caso de hipogonadismo adquirido antes da puberdade)
- Queda de libido, disfunção erétil, ginecomastia ou desconforto mamário, perda de pelos (pubianos, axilares, barba), redução da velocidade de crescimento da barba, testículos pequenos e infertilidade com baixa contagem de espermatozoides no espermograma, além de osteoporose, baixa massa óssea, fraturas e perda estatural, para pacientes hipogonádicos na vida adulta.

Sinais e sintomas inespecíficos

- Queda de energia, motivação, iniciativa, vontade e fadiga
- Depressão e distimia
- Perda de concentração e de memória
- Sonolência e alterações no sono
- Anemia normocrômica e normocítica leve
- Redução de massa, de força muscular e da performance física
- Aumento de gordura corporal.

Rastreamento para hipogonadismo

Deve-se rastrear o hipogonadismo em homens com:

- Sintomas específicos e inequívocos de hipogonadismo
- Infertilidade
- Osteoporose ou baixa massa óssea
- Massa ou doença em região hipotálamo-hipofisária
- Radioterapia selar prévia
- Uso crônico de corticoide ou opioides
- Vírus da imunodeficiência humana (HIV) com perda progressiva de peso
- Insuficiência renal crônica (IRC) dialítica
- Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), Gold 3 a 4.

Diagnóstico

O diagnóstico de hipogonadismo masculino deve ser feito com a dosagem de testosterona total pela manhã, que deve vir baixa ou no limite inferior do valor de referência do laboratório para homens jovens, repetida e confirmada. Esta dosagem nunca deve ser feita em situação de doença aguda ou subaguda. Nos pacientes com testosterona total limítrofe ou com suspeita de alteração na globulina ligadora do hormônio sexual (SHBG), por hepatopatia, desnutrição, nefrose ou outras causas, deve ser dosada a testosterona livre.

A testosterona é secretada conforme o ritmo circadiano, com picos maiores pela manhã e menores à noite. Por este motivo, a dosagem precisa ser sempre pela manhã. Com a idade, esse ritmo circadiano vai se perdendo. Doenças agudas e subagudas também podem causar queda da testosterona, que se normaliza após a resolução da condição atual. Portanto, ela não deve ser dosada em situações de estresse. E, devido à grande variação diária da testosterona, um único nível baixo não é o suficiente para fazer o diagnóstico, sendo necessário repetir a dosagem alterada.

A testosterona total é um exame de fácil aferição, geralmente confiável. Já a testosterona livre é um exame difícil, pouco disponível, e muitas vezes não confiável. Os melhores métodos para aferir a testosterona livre são os de diálise ou a testosterona livre calculada a partir do valor da testosterona total, SHBG e albumina. Portanto sempre que possível, deve-se utilizar a testosterona total para fazer diagnóstico, e a testosterona livre apenas para casos de alteração de SHBG.

- Reduzem a SHBG: obesidade, hiperinsulinemia, diabetes melito, síndrome nefrótica hipotireoidismo, corticoterapia, progestágenos, andrógenos, acromegalia
- Aumentam SHBG: idade, cirrose hepática, hepatite aguda, hipertireoidismo anticonvulsivantes, estrógenos, HIV.

A dosagem de testosterona deve ser realizada apenas em homens com sinais e sintomas consistentes e inequívocos de hipogonadismo, ou em pacientes com indicação para esse rastreio (conforme especificado no item anterior), não devendo ser realizada como forma de rastreio na população geral.

Na vigência de testosterona baixa, deve-se avaliar o eixo hipotálamo-hipofisário com dosagem de LH e FSH para o diagnóstico diferencial entre causas de hipogonadismo hipo ou hipergonadotrófico.

Para os casos de hipogonadismo congênito, o diagnóstico não costuma ser tão difícil, uma vez que os sinais clínicos do hipogonadismo congênito são bastante específicos e, portanto, a dosagem de testosterona baixa nesse contexto clínico sela o diagnóstico. No entanto, no caso de hipogonadismo masculino adquirido, principalmente nos casos de DAEM (déficit androgênico do envelhecimento masculino), que é uma causa funcional de hipogonadismo associado ao envelhecimento, obesidade, síndrome metabólica e comorbidades, o hipogonadismo geralmente cursa com sintomatologia bem mais inespecífica. Portanto, para se fazer diagnóstico de hipogonadismo nesses casos, recomenda-se destacar a presença de pelo menos três sintomas sexuais associados ao nível de testosterona abaixo do valor inferior de referência para homens jovens.

Avaliação do paciente hipogonádico

- Dosagem do nível sérico baixo de testosterona pela manhã, repetido e confirmado, na vigência de quadro clínico compatível com hipogonadismo
- Deve-se dosar FSH e LH para diagnóstico diferencial entre hipogonadismo primário (gonadotrofinas elevadas) e secundário (gonadotrofinas normais ou baixas):
  - Se houver hipogonadismo primário: solicita-se cariótipo (Klinefelter?, homem XX?), avalia-se história de caxumba, trauma testicular, cirurgias prévias, quimioterapia ou radioterapia e uso de medicamentos inibidores da

esteroidogênese, como cetoconazol

- Se houver hipogonadismo secundário: solicita-se a dosagem de prolactina, investigam-se os demais eixos hipofisários e a saturação de ferro (hemocromatose?), e pesquisa-se anosmia (síndrome de Kallmann?):
  - Ressonância magnética (RM) de sela túrcica em casos de testosterona < 150 ng/dℓ, hiperprolactinemia, pan-hipopituitarismo ou sinais ou sintomas de efeito de massa tumoral
  - Avalia-se a presença de sinais de doenças genéticas, como obesidade extrema (Prader-Willi), anosmia e anormalidades renais (Kallmann), baixa estatura, polidactilia etc.
  - Avalia-se o uso de medicamentos, como corticoides ou opioides de forma crônica
  - Avaliam-se as comorbidades, como obesidade e síndrome metabólica

- Se houver infertilidade: pedir dois espermogramas após 48 h de abstinência
- Densitometria mineral óssea.

Terapia de reposição hormonal androgênica

Indicação da reposição androgênica

- Hipogonadismo congênito
- Retardo constitucional de crescimento e desenvolvimento (RCCD) em casos selecionados
- Andropausa/DAEM: indicado apenas para homens com deficiência androgênica clássica sintomática
- Transexuais femininos → masculinos.

Objetivos da reposição hormonal androgênica

Deve-se induzir e manter os caracteres sexuais secundários, no caso de meninos hipogonádicos em fase pré-puberal, melhorar a libido, a potência, a função sexual e a massa óssea, evitar e tratar a osteoporose masculina, manter a força e a massa muscular, melhorar a energia, a qualidade de vida e o bem-estar do homem.

■ Avaliação antes da reposição hormonal androgênica

Quesitos a serem avaliados antes de iniciar a terapia de reposição (RH) androgênica no homem com hipogonadismo:

- Antígeno prostático específico (PSA) associado ao toque retal se > 40 anos: a reposição de testosterona está contraindicada em qualquer homem com câncer de próstata ou de mama, e por isso antes de iniciar o tratamento é essencial que o paciente seja avaliado quanto ao seu risco de câncer de próstata. O uso da testosterona não desencadeia a formação de um câncer de próstata novo, no entanto acelera o crescimento de neoplasias de próstata que já estejam presentes previamente. Pacientes com < 40 anos não precisam se submeter a avaliação urológica, pois a neoplasia de próstata nesta idade é muito incomum. Acima dos 40 anos, devem fazer exames de PSA e toque retal. Caso haja alguma alteração (PSA > 4 ng/mℓ; PSA > 3 ng/mℓ, se houver história familiar de câncer de próstata em parente em primeiro grau; toque retal com nódulo palpável ou próstata endurecida), deve-se fazer a investigação urológica completa inicial, com ultrassonografia (USG) transretal e biopsia de próstata visando a excluir qualquer tipo de neoplasia desse órgão antes de liberar o paciente para a RH
- Hemograma: não se deve iniciar RH se houver hematócrito > 50%
- Sintomas de síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS): não se deve iniciar RH se houver SAOS grave não tratada.

■ Início do tratamento do hipogonadismo masculino

A seguir estão descritas as maneiras disponíveis para iniciar o tratamento do hipogonadismo masculino.

Testosterona injetável IM

É a forma mais comum, barata e disponível da testosterona no Brasil. No entanto, não mimetiza o ritmo fisiológico de secreção de testosterona, pois propicia pico sérico elevado de testosterona nos dias seguintes à aplicação. Apresentações comerciais:

- Deposteron®, Testiormina® (cipionato de testosterona) 200 mg: administra-se uma ampola intramuscular (IM) a cada 2 a 3 semanas. Faz pico sérico menor quando comparado ao Durateston®

- Durateston®, Estandron® (mistura de quatro ésteres de testosterona: propionato, fenilpropionato, isocaproato e decanoato de testosterona) 250 mg: administra-se uma ampola IM a cada 2 a 3 semanas
- Nebido® (undecanoato de testosterona) 1.000 mg: administra-se uma ampola IM a ca 3 meses. Pode-se administrar uma dose de ataque após 6 semanas da primeira dose, visando a acelerar a obtenção de bom nível sérico de testosterona.

Testosterona oral

O inconveniente da testosterona via oral é que esta tem passagem hepática e, por isso, pequena meia-vida, precisando ser ingerida várias vezes ao dia (3 a 4 vezes) para manter o nível sérico. Além disso, as formas 17-alfa-alquiladas de testosterona via oral podem causar hepatotoxicidade, mesmo em níveis fisiológicos, aumentando, portanto, o risco de hepatite, colestase, peliose hepática e neoplasias benignas e malignas do fígado. Por isso, essas formas de reposição não são habitualmente recomendadas.

Androxon® (undecanoato de testosterona). Posologia: 1 comprimido (40 mg), 3 a 4 vezes/dia, por ter efeito de primeira passagem hepática. Já está disponível no Brasil. É a única forma de testosterona oral segura, pois não há risco de hepatotoxicidade com o seu uso nas doses fisiológicas, já que chega à corrente sanguínea por via linfática e não por circulação porta. Pode ser manipulado (undecanoato de testosterona 40 a 160 mg/dia).

Metiltestosterona (Gerosenil®, Novosex®, Sexormom®, Testofran®, Testonus®). É uma forma de testosterona 17-alfa-alquilada, e por isso pode causar hepatotoxicidade mesmo nas doses fisiológicas. Disponível no Brasil.

Oxandrolona (Anavar®, Lipidex®). É outra forma de testosterona 17-alfa-alquilada, e também pode provocar hepatotoxicidade. É muito utilizada por frequentadores de academia, visando ao aumento de massa muscular e efeito anabólico. É uma derivada da de-hidrotestosterona (DHT), por isso não é aromatizada e não causa ginecomastia. Os comprimidos são de 5 ou 10 mg, e muitas vezes chegam-se a utilizar, em academias, doses altíssimas, como até 100 mg/dia.

Outras formas de testosterona 17-alfa-alquiladas (hepatotóxicas). Floximesterona, oximetolona, estanozolol.

Gel de testosterona 1%

São sachês/envelopes de 2,5 ou 5 g, correspondendo a 25 ou 50 mg de testosterona; ou apresentação em frascos, em que 4 *puffs* correspondem a 50 mg de testosterona. Orienta-se passar 5 a 10 g do gel (correspondente a 50 a 100 mg de testosterona) 1 vez/dia em pele recoberta por roupa, geralmente ombros, braços ou costas. Sempre se deve orientar a lavagem das mãos imediatamente após a aplicação. A absorção é rápida e eficiente, e mantém níveis séricos de testosterona adequados, não causando pico como as formulações intramusculares. Geralmente não causam irritação na pele, como pode acontecer com os adesivos (*patchs*). Como apenas 10% do gel é absorvido, conclui-se que a dose absorvida é equivalente a 5 a 10 mg de testosterona, semelhante à produção diária de testosterona pelo homem, que é algo em torno de 7 mg/dia. O uso é diário e tem alto custo.

Chegou recentemente ao Brasil um tipo de solução hidroalcoólica de testosterona para aplicação em gel (Axeron®). É a forma mais fisiológica de reposição, e a mais utilizada nos EUA.

- Axeron® 2% (apresentação em *puff* de 1,5 mℓ, cada *puff* tem 30 mg; aplicar 2 a 4 *pu*
  1 vez/dia na pele das axilas): é uma solução hidroalcoólica de testosterona que atinge nível sérico estável em 7 dias de uso, e cuja monitorização já pode ser feita com dosagem da testosterona após 2 semanas de uso para ajuste de dose. Dose mínima e inicial de 60 mg/dia (2 *puffs*)
- Androgel® (apresentação de sachês de 2,5 g e 5 g, e bombas dosadoras a 1% e a 1,62%)
- Testim® (sachês de 5 g, a 1% de testosterona – equivalente a 50 mg de testosterona).

No Brasil, a testosterona tópica pode também ser manipulada: testosterona base micronizada 50 a 200 mg + base hormonal transdérmica ou veículo de ultra absorção hormonal (VUH) qsp 1 mℓ, aplicar um jato de 1 mℓ, 1 vez/dia.

Patch (adesivo) transdérmico de testosterona

Juntamente com o gel, corresponde à forma mais fisiológica de reposição, pois não tem pico sérico de absorção como a testosterona via intramuscular, mimetizando o ritmo fisiológico de secreção de testosterona. Aplicam-se 1 a 2 adesivos ao dia em pele

limpa, seca e depilada. Um *patch* tem 5 mg. Pode ocorrer irritação na pele no local da aplicação, por isso o gel acaba sendo a forma preferencial de reposição, apesar de a biodisponibilidade de ambos ser a mesma. O uso é diário e tem alto custo. Não disponível no Brasil.

- Androderm®
- Testoderm®.

Implante subcutâneo de testosterona

Necessita de pequena incisão na pele para colocação de 4 a 6 cilindros de 200 mg de testosterona, que devem ser trocados a cada 3 a 6 meses. Mantém os níveis séricos de testosterona estáveis e fisiológicos, mas há possibilidade de extrusão e de infecção local. Não disponível no Brasil.

Adesivo gengival de testosterona

Deve ser colocado acima do dente incisivo e trocado 2 vezes/dia. Contém 30 mg de testosterona em cada adesivo. Mimetiza o ritmo circadiano e proporciona níveis fisiológicos de testosterona. Não parece causar irritação na mucosa do local de aplicação. Tem alto custo. Não disponível no Brasil.

- Striant®.

DHT

É a testosterona já convertida em sua forma mais ativa, não mais aromatizável. Por isso não aumenta o nível sérico estrogênico e não causa ginecomastia nem avanço de idade óssea.

- Andractim® gel: importado da França. Aplica-se o equivalente a 2,5 mg tópico na pe limpa e seca e coberta por roupa 1 vez/dia.

Para qualquer uma das formas de reposição androgênica descritas, a prescrição deve ser feita com receita carbonada contendo identificação do médico, número do CRM (Conselho Regional de Medicina) e do CPF (Cadastro de Pessoas Físicas endereço e telefone do médico, nome e endereço do paciente e Classificação Internacional de Doenças (CID) da doença.

De-hidroepiandrosterona (DHEA)

É um andrógeno fraco (20 vezes mais fraco que a testosterona), de origem adrenal, geralmente usado em reposição para mulheres com queixa de falta de libido e que possuem seu nível sérico reduzido. Há comprimidos de 25 e 50 mg, que não estão disponíveis no Brasil.

Clomifeno

É um fármaco de ação antiestrogênica, que age inibindo a ação do estrógeno a nível central, hipotalâmico e hipofisário. Desta maneira, inibe o *feedback* negativo que o estrógeno exerce sobre o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG) e consegue estimular a liberação de gonadotrofinas hipofisárias. Pode ser usado para tratamento de hipogonadismo masculino e feminino, além de ser muito utilizado para indução de ovulação, desde que a mulher tenha função central hipotálamo e hipofisária normais. Costuma ter boa resposta, por exemplo, no tratamento do hipogonadismo da obesidade e da síndrome metabólica, uma vez que o excesso de aromatização periférica dos hormônios esteroides no tecido adiposo subcutâneo pode cursar com aumento da produção estrogênica nessa população e inibição hipotálamo-hipofisária.

Para tratamento do hipogonadismo nessa situação, o clomifeno costuma ser utilizado em doses de 50 mg VO, 1 vez/dia ou em dias alternados. Pacientes com disfunção central ou níveis muito baixos de testosterona (< 100 ng/dℓ) não respondem ao clomifeno. Comparando-se a reposição de testosterona com a do clomifeno, este é melhor para quem deseja manter a fertilidade, além de ter a vantagem de não reduzir o volume testicular. Trata-se, até o momento, de um uso *off label* desta medicação.

■ Prescrição da reposição hormonal androgênica no homem com hipogonadismo

Hipogonadismo congênito

Em criança que não desenvolveu os caracteres sexuais secundários, deve-se iniciar com 12 a 13 anos de idade:

- Testosterona 50 mg (1/4 da ampola) IM mensal, por 6 a 12 meses
- Após este período, aumentar mais 50 mg a cada 6 meses até atingir a dose adulta de 200 a 250 mg IM a cada 2 a 3 semanas (de acordo com nível sérico da testosterona

no nadir). Quando já tiver com a puberdade completa, pode passar a usar a testosterona trimestral (1.000 mg IM a cada 3 meses)

- Opção com testosterona oral: Androxon® 40 mg VO no jantar por 6 meses; aumenta-s depois gradativamente até 80 mg, em seguida aumenta-se progressivamente até atingir 3 a 4 comprimidos ao dia (120 a 160 mg/dia)
- Opção com gel de testosterona a 1% (sachê com 50 mg de testosterona): inicia-se co 1/3 do sachê ao dia, aumentando gradativamente a cada 6 meses até chegar a 1 sachê ao dia
- Opção com adesivos de testosterona: cortar o adesivo e utilizar 1/3 dele ao dia, aumentar a dose a cada 6 meses até a dose plena de 1 a 2 adesivos ao dia.

RCCD

Deve-se fazer o seguinte tratamento:

- Testosterona 50 mg IM mensal por 6 meses
- Geralmente, depois desse período, a puberdade inicia sozinha. Se ainda não se inici repetir mais 6 meses de tratamento.

Andropausa

Repõe-se apenas se a testosterona estiver baixa ou no limite inferior do valor de referência do laboratório para homens jovens, na presença de sintomas específicos de deficiência androgênica, como piora de libido, disfunção erétil e dificuldade sexual.

O tratamento já deve ser iniciado com dose plena de reposição com alguma das formulações disponíveis, conforme exemplificado a seguir:

- Durateston® ou Deposteron®: 1 ampola IM a cada 2 a 3 semanas
- Nebido®: 1 ampola a cada 3 meses
- *Patch*: 1 adesivo tópico ao dia
- Gel 1%: 1 sachê de 50 mg tópico, 1 vez/dia
- Axeron® 2%: 2 a 4 *puffs* (60 a 120 mg) tópico axilar, 1 vez/dia
- Testosterona base micronizada manipulada: 50 a 200 mg/VUH qsp 1 mℓ, 1 mℓ 1 vez/dia
- Em casos de hipogonadismo associado à obesidade e síndrome metabólica: conside

clomifeno 50 mg VO, em dias alternados, ajustando-se a dose conforme o nível sérico de testosterona (uso *off label* desta medicação).

Transexual feminino para masculino

Este tratamento objetiva engrossar a voz, desenvolver pelos faciais e corporais, desenvolver a clitoromegalia, aumentar a libido, a massa muscular e atrofia mamária. O ideal é que o paciente seja submetido antes à pan-histerectomia, devido ao risco de hiperplasia e câncer endometrial.

Inicia-se com dose muito alta para tentar hipertrofia clitoriana, mas esta dose só pode ser administrada por, no máximo, 6 meses pelos riscos de efeitos colaterais, e estudos mostraram que utilizar doses elevadas por tempo adicional a este não traz maior benefício (Deposteron® ou Durateston® 1 ampola IM 2 vezes/semana 1 DHT 2,5 a 5 mg/dia tópico). Depois de 6 meses, deve-se deixar a dose fisiológica de reposição equivalente à de um homem adulto: Deposteron® ou Durateston® 1 ampola IM a cada 2 a 3 semanas, ou qualquer outra forma de reposição em dose equivalente ao destacado no item anterior da andropausa.

Riscos e efeitos colaterais da reposição hormonal androgênica

- Policitemia (não iniciar o tratamento se houver hematócrito > 50%, suspender se hematócrito > 55%)
- Aumento de PSA, hiperplasia prostática benigna, crescimento de neoplasias prostáticas presentes previamente
- Surgimento ou agravamento de SAOS
- Acne
- Seborreia e calvície
- Agressividade
- Priapismo e aumento de ereções noturnas
- Aumento de peso
- Cefaleia nos primeiros dias após dose IM (pelo pico sérico elevado)
- Ginecomastia e câncer de mama
- Redução do volume testicular
- Hepatotoxicidade em formas orais 17-alquiladas

- Dislipidemia (queda de HDL e aumento de LDL em doses suprafisiológicas)
- Hipertensão arterial sistêmica (HAS) e aumento de risco cardiovascular, se em doses suprafisiológicas.

Monitoramento durante o tratamento

- Consultas trimestrais
- Avalia-se a sintomatologia clínica associada a deficiência ou a excesso androgênico
- Mantém-se o nível sérico de testosterona no limite inferior da normalidade, quando esta for dosada nos dias que antecedem a próxima aplicação de testosterona intramuscular. Caso seja feita testosterona tópica, manter o nível sérico na média da normalidade durante o período de uso
- Sintomas de SAOS e de hiperplasia prostática benigna (HPB)
- Peso e pressão arterial
- Hemograma:
  - Hematócrito (Ht) < 50%: seguro
  - Ht 50 a 55%: reduzir a dose
  - Ht > 55%: suspender o uso
- PSA:
  - Somente iniciar tratamento se PSA < 0,6 ng/mℓ basal (caso esteja acima, aguarda-se a liberação do urologista para iniciar o tratamento)
  - Se houver aumento para > 1,4 ng/mℓ em 3 a 6 meses de tratamento, interrompe-se e encaminha-se para um urologista
  - Se houver aumento maior que 0,4 ng/mℓ ao ano por 2 anos seguidos, encaminha-se para um urologista
- Lipídios, transaminases e enzimas canaliculares hepáticas
- Testosterona antes da próxima dose (no nadir)
- Densidade mineral óssea (DMO) anual.

Contraindicações da reposição hormonal androgênica

Absolutas. Câncer de próstata e de mama, hematócrito > 55%, PSA > 4 ng/mℓ ou > 3 ng/mℓ se houver história familiar de câncer de próstata em parente de primeiro grau, insuficiência cardíaca (ICC) grau 3 ou 4, SAOS grave não tratada, alergia.

Relativas. Sintomas de HPB importantes, condições que piorem muito com a retençã hídrica (ICC, IRC oligoanúrica, cirrose), Ht > 50%.

Sugestões de leitura

Endocrine Society. The Endocrine Society Clinical Practice Guidelines.*Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes.* 2010.

Martits AM, Costa EMF. Benefícios e riscos do tratamento da andropausa. *Rev Assoc Med Bras.* 2005;51(2):61-74.

Martits AM, Costa EMF. Tratamento e monitoramento da andropausa. *Rev Assoc Med Bras.* 2005;51(3):121-3.

Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Sexual dysfunction in men and women. In: Melmed Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM.*Williams textbook of endocrinology*. 12.ed. Philadelphia: Saunders; 2011. p. 935-1053.

Rhoden EL, Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring.*NEJM*. 2004; 350:382-492.

Rosner W et al. Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society Position Statement.*J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007;92:405-13.

Vilar L. Hipogonadismo masculino. In: Vilar L. *Endocrinologia clínica.* 4.ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2009.

- Wu FCW et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med.* 2010;363:123-35.

Seção

3

Doenças Osteometabólicas

- Patrícia Sales
- Paula Pires
- Larissa Pereira Marcon

26

Conceitos Importantes em Metabolismo Ósseo

Cálcio

O ser humano tem cerca de 1.000 g de cálcio (Ca) no organismo, e 99% desse elemento compõe o osso, sob a forma de hidroxiapatita, e 1% permanece circulando no sangue, nas células e nos líquidos extracelulares. A concentração de cálcio é muito maior no extracelular do que no intracelular, e as células têm um mecanismo de transporte ativo para retirá-lo de dentro dela, pois o cálcio acumulado no intracelular pode acabar calcificando-a e causando a sua apoptose.

O cálcio sérico total (CaT) é distribuído em 50% na forma ionizada (Cai), que é a forma ativa, 40% ligado à albumina e 10% ligado a outros íons (citrato, fosfato etc.) e a outras proteínas. Dessa maneira, situações de hiper ou hipoalbuminemia e aquelas em que há maior ou menor afinidade do cálcio pela albumina podem falsear o valor do cálcio total para mais ou para menos. A seguir, é apresentado como corrigir o valor do cálcio total quando há variações na albumina:

$$\text{CaT corrigido} = \text{CaT mensurado} + 0{,}8\,(4 - \text{albumina})$$

Mudanças no pH sérico desviam o cálcio da albumina, mudando os valores de Cai. A acidose reduz a afinidade do cálcio pela albumina, aumentando o Cai, enquanto a alcalose aumenta a afinidade do cálcio pela albumina, reduzindo o Cai.

Ingesta diária recomendada de cálcio

- 1.300 mg/dia entre 9 e 18 anos, na gravidez e lactação (crianças e adolescentes em fase de estirão puberal, gestantes e lactantes costumam ter calciúria baixa, pois a ingesta muitas vezes não supre toda essa demanda)

- 1.000 mg/dia para adultos até 70 anos
- 1.200 mg/dia para mulheres pós-menopausa (> 50 anos) e idosos > 70 anos
- Dieta pobre em cálcio: < 400 mg/dia
- Dieta normocálcica: 800 a 1.500 mg/dia.

Alimentos ricos em cálcio

- Leite/iogurte: 300 mg de cálcio elementar em cada copo de 300 mℓ
- Leite/iogurte enriquecidos em cálcio (Molico®, Densia®): 500 mg em 200 mℓ
- Queijos: 300 mg em cada 30 g (fatia grossa) de queijo branco ou a cada três fatias d muçarela
- Leite de cabra e leite de soja têm menor quantidade de cálcio, a não ser que sejam enriquecidos. Polenguinho® e requeijão também têm pouco cálcio
- Além desses alimentos, o restante da alimentação do dia costuma conter algo em tor de 300 mg de cálcio em dietas de homens, e 200 mg de cálcio em dietas de mulheres.

Geralmente apenas 30% do cálcio ingerido é realmente absorvido, e esse montante deve ser igual ao excretado pelos rins. Portanto, se uma pessoa consome 1.000 mg de cálcio ao dia, ela deverá absorver 300 mg e excretar 300 mg nesse mesmo dia, para manter o equilíbrio. A absorção intestinal ocorre principalmente no duodeno e no jejuno, mas também em menor quantidade no íleo e no cólon. O cálcio ingerido é absorvido no intestino de forma transcelular (através da célula, sendo este um transporte ativo dependente da vitamina D, que estimula a síntese dos transportadores da membrana e das calbindinas, que são proteínas intracelulares que irão levar o cálcio da membrana apical para a membrana basocelular do enterócito) e também de forma paracelular, por transporte passivo e, portanto, independente das calbindinas intestinais. Por isso, caso um paciente ingira uma quantidade muito grande de cálcio (> 2 g/dia), uma parcela pode ser absorvida pelo intestino, mesmo que esse indivíduo não tenha vitamina D ativa [situação encontrada, p. ex., em portadores de hipoparatireoidismo, que não têm paratormônio (PTH) e, por isso, não conseguem ativar sua 25-OH-vitamina D em calcitriol].

A absorção intestinal de cálcio pode ser influenciada pelos seguintes fatores:

- Aumentam a absorção intestinal de cálcio: infância, estirão puberal, gestação e lactação (efeito do estrógeno em aumentar a síntese das proteínas intestinais transportadoras do cálcio), hipervitaminose D, sarcoidose, linfomas, hiperparatireoidismo primário (HPP; via aumento de calcitriol pelo PTH)
- Reduzem a absorção intestinal de cálcio: envelhecimento, deficiência de vitamina D hipoparatireoidismo, insuficiência renal crônica (por redução de calcitriol), hipertireoidismo, hipercortisolismo, doenças disabsortivas (doença celíaca, doença inflamatória intestinal, pós-operatório de cirurgia bariátrica, diarreias crônicas, ingestão de fibras e de ferro).

Uma vez absorvido, o cálcio ingerido vai para a corrente sanguínea exercer suas funções dentro do organismo. Nos rins, parte dele será filtrada, parte reabsorvida para o corpo e o restante eliminado pela urina. A reabsorção tubular renal do cálcio ocorre pelos seguintes mecanismos:

- Nos túbulos contorcidos proximais (TCP), 65% do cálcio é reabsorvido de forma passiva, dependente da natriurese e da volemia (via cotransportador de cálcio e sódio). Quanto maior for a perda de sal na urina, maior será a excreção de cálcio também. Portanto, dietas ricas em sódio também causam hipercalciúria. A ingestão diária recomendada de sal (cloreto de sódio – NaCl) seria algo em torno de 5 a 6 g de sal por dia (o que equivale a 2 a 2,4 g de sódio ao dia, pois 40% do NaCl é composto por sódio). No entanto, a maioria das pessoas consome aproximadamente o dobro do recomendado, chegando muitas vezes a 10 a 12 g de sal por dia. Nestes casos, pode-se medir a natriurese de 24 h – divide-se o valor de sódio em miliequivalentes (mEq) pelo número 17, para saber o quanto isto representa em gramas de cloreto de sódio ingeridos por dia. A natriurese de 150 mEq/24 h, por exemplo, representa cerca de 9 g de sal ingeridos por dia. Pessoas com esse nível de natriurese certamente têm parte da sua calciúria atribuída ao excesso de sal na dieta
- No ramo ascendente espesso da alça de Henle, 20% do cálcio é reabsorvido de forma passiva (dependente de um gradiente eletroquímico formado pelo cotransportador Na-K-2Cl), via paracelular, independente do PTH. Este ramo é muito rico em receptor sensor de cálcio (CaSR). O cálcio se liga nesse sensor e, dependendo da calcemia, vai estimular ou inibir a sua reabsorção. Neste local, então, pode haver

hipercalciúria estimulada diretamente pela hipercalcemia, independentemente da ação hormonal

- Nos túbulos contorcidos distais (TCD), ocorrem 15% da reabsorção tubular renal de cálcio de forma ativa, sob a influência do PTH e calcitriol. O PTH se liga ao seu receptor, despolarizando as células do TCD e abrindo os canais de cálcio, promovendo influxo de cálcio. O calcitriol estimula a síntese das calbindinas nas células do TCD, e essas proteínas fazem o transporte do cálcio no intracelular para ser liberado do outro lado da membrana e, portanto, cair na circulação sanguínea.

Os diuréticos tiazídicos agem no TCD bloqueando o carreador Na-Cl, aumentando a perda de água e sódio nesse segmento, reduzindo o volume efetivo da volemia e, dessa maneira, aumentando a reabsorção de água e sal que ocorre no TCP, levando consigo o cálcio. Além disso, os tiazídicos também são capazes de despolarizar as células do TCD, aumentando a entrada de cálcio pelos canais de cálcio nesse setor, como ocorre com o PTH. Os tiazídicos têm, portanto, dois mecanismos de ação para reduzir a calciúria.

Uma calciúria normal é cerca de 2 a 4 mg/kg/dia. No entanto, no paciente com nefrolitíase por cálculos de cálcio, objetiva-se manter a calciúria abaixo de 200 mg/dia. Os negros podem ter calciúria um pouco mais baixa do que as outras etnias. Em geral, considera-se hipercalciúria se > 250 mg/dia em mulheres ou > 300 mg/dia em homens ou maior que 200 mg em um paciente com dieta pobre em cálcio (< 400 mg/dia) por 1 semana. Deve-se avaliar sempre se a amostra de urina foi coletada adequadamente (creatinina em urina 24 h > 15 mg/kg em mulheres e > 20 mg/kg em homens).

A hipercalciúria pode ser classificada da seguinte maneira:

- De causa absortiva: por aumento da absorção intestinal de cálcio, causada pelo aumento de calbindinas intestinais ou maior sensibilidade à vitamina D. Cursa com calcemia normal, calciúria elevada, PTH no limite inferior da normalidade, cálcio nas fezes baixo e não afeta o osso. A calciúria na urina pela manhã não é elevada
- De causa reabsortiva: causada pelo aumento de reabsorção óssea
- De causa renal: causada por deficiência na reabsorção tubular renal do cálcio.

A calciúria em uma amostra isolada de urina da manhã (após jejum de

aproximadamente 8 a 12 h) ajuda a fazer o diagnóstico diferencial entre hipercalciúria absortiva ou não. Se a calciúria pela manhã em jejum é elevada (> 0,25 mg/g creatinina) em amostra isolada pela manhã, significa que ela não é dependente da alimentação, não sendo, portanto, absortiva (já que a pessoa está em jejum desde o jantar e, mesmo assim, mantém a hipercalciúria), devendo ser reabsortiva (reabsorção óssea) ou renal. Mas se o paciente tiver hipercalciúria na urina de 24 h, e essa hipercalciúria se normaliza quando é coletada apenas a primeira amostra de urina da manhã (em jejum), então provavelmente se trata de hipercalciúria absortiva.

Na insuficiência renal crônica (IRC), a calciúria normalmente tende a ser baixa por três motivos: redução da filtração do cálcio; hiperparatireoidismo secundário, causando aumento na reabsorção de cálcio no TCD; e redução do CaSR na alça de Henle, aumentando reabsorção nesse segmento.

Receptores sensores de cálcio

Os CaSR são receptores acoplados à proteína G presentes em diversos tipos celulares do organismo, espalhados por todo o corpo, incluindo paratireoides (onde são mais prevalentes) e ramo espesso da alça de Henle. Sua função é se ligar ao cálcio sérico e, assim, sinalizar ao órgão-alvo a respeito da calcemia naquele momento. A hipercalcemia e o calcitriol aumentam a expressão do gene do CaSR.

Em situações de baixos níveis séricos de cálcio, ocorre sinalização pelos sensores de cálcio das paratireoides, as quais aumentam a secreção de PTH, e também dos túbulos renais, visando a aumentar a reabsorção tubular de cálcio (tanto via PTH no TCD quanto de maneira independente do PTH na alça de Henle) e a conversão de 25-vitamina D em 1,25-vitamina D (ou calcitriol) dentro dos rins. Todas as alterações visam a retornar a calcemia aos seus valores habituais, mas nas situações de hipercalcemia, ocorre o contrário, ou seja, redução da secreção de PTH pelas paratireoides, com menor reabsorção tubular renal de cálcio e da produção renal de 1,25-vitamina D via sinalização do CaSR.

Nas células C da tireoide, a ligação do cálcio ao CaSR estimula a secreção de calcitonina. No intestino, essa ligação ajuda na absorção do cálcio alimentar, que em parte é independente do calcitriol e dependente diretamente da calcemia. Ajuda também a regular o peristaltismo (hipercalcemia causando constipação intestinal e hipocalcemia

causando diarreia). E nos ossos, quando ativados, os CaSR estimulam a quimiotaxia, a proliferação e a maturação de osteoblastos, além de inibirem a proliferação e a atividade de osteoclastos. Ou seja, a presença de cálcio circulante ativa a formação e inibe a reabsorção óssea.

Os CaSR não são completamente específicos para o cálcio. Outros cátions, como magnésio, estrôncio e alguns aminoácidos e antibióticos, também podem se ligar nesse sensor, agindo como um calcimimético. Esta seria a explicação para a hipermagnesemia causar a redução do PTH, e dietas hiperproteicas causarem aumento na calciúria, enquanto as dietas hipoproteicas causam aumento do PTH, pois o magnésio e os aminoácidos podem agir como calcimiméticos, ativando os CaSR.

Mutações inativadoras ou ativadoras do CaSR são responsáveis por hipercalcemia hipocalciúrica e hipocalcemia hipercalciúrica familiar, em que o indivíduo apresenta redução ou aumento, respectivamente, da atividade do CaSR no corpo (principalmente nas paratireoides e nos rins), de modo a alterar o *setpoint* do cálcio para cima ou para baixo, à custa de redução ou de aumento da calciúria.

Estímulos muito grandes ao CaSR são capazes de inibir a fosfatúria induzida por PTH. Por isso, muitos pacientes com hiperparatireoidismo primário não mostram uma fosfatúria tão elevada, como seria de se esperar pelo valor do PTH.

Calcimiméticos, como a calcitonina ou o cinacalcet, são medicações que agem no CaSR, deixando-os mais sensíveis à presença do cálcio, com isso reduzindo o PTH e agindo de forma hipocalcemiante, com estímulo à formação e inibição da reabsorção óssea. São aprovados para uso nos casos de câncer de paratireoide ou hiperparatireoidismo secundário por IRC.

Fósforo

Os cristais de hidroxiapatita comportam cerca de 85% do fósforo (P) do nosso organismo, e os 15% restantes se encontram em sua maior parte no intracelular. Cerca de 300 mg de P ao dia entram e saem do osso, em um equilíbrio dinâmico.

Uma dieta normofosfatêmica consiste em cerca de 1 g de P por dia, e cerca de 800 mg desse P devem ser excretados diariamente na urina. Uma maneira de saber como está a ingesta de P do indivíduo é a aferição da fosfatúria em urina de 24 h, que

geralmente deve ser cerca de 800 mg em 24 h. É muito difícil uma pessoa ter hipofosfatemia por dieta pobre em fósforo, pois este está presente de forma abundante nos alimentos mais diversos (carnes, leite e derivados, frutas secas, ovos, leguminosas, refrigerantes à base de cola, cerveja, alimentos defumados e industrializados com conservantes à base de P). Ocorre apenas nos casos de alcoolismo e desnutrição muito graves; portanto, em situações de hipofosfatemia, devem-se investigar causas alimentares, disabsortivas ou de perda renal de fósforo. Uma dieta pobre em fósforo, prescrita pelos nefrologistas, consiste em menos de 800 mg desse elemento ao dia.

Os sintomas de hipofosfatemia são inespecíficos e geralmente só ocorrem nas hipofosfatemias muito graves ou agudas, como em pacientes críticos, sendo eles: fraqueza muscular generalizada, mialgias (geralmente leves, mas podem ser intensas em caso de rabdomiólise por hipofosfatemia), alterações neurológicas (parestesias, disartria, convulsões, neuropatia e alterações de estado mental), insuficiência cardíaca ou respiratória por fraqueza do miocárdio e da musculatura respiratória em casos de hipofosfatemia grave e aguda em pacientes graves e críticos, hemólise (fragilidade da membrana das hemácias), disfunção de neutrófilos e de plaquetas. Cronicamente, a hipofosfatemia pode levar ao raquitismo e à osteomalacia.

A absorção de fósforo pelo intestino é quase toda realizada passivamente, e o PTH pode ajudar a aumentar essa absorção de maneira discreta, já que a absorção mesmo sem o hormônio já é muito alta. Por isso, o efeito geral do PTH acaba sendo o de reduzir o nível sérico do fósforo pelo efeito fosfatúrico, mesmo aumentando sua absorção intestinal.

Uma vez absorvido pelo intestino e tendo entrado na corrente sanguínea, o fósforo é amplamente filtrado pelos glomérulos e reabsorvido no TCP. Essa reabsorção pode ser inibida pelo PTH (que é fosfatúrico e reduz a migração dos transportadores de Na-P do intracelular para a membrana luminal do TCP) e pelo fator de crescimento de fibroblasto 23 (FGF-23), produzido pelos osteócitos, que reduz a síntese desses transportadores de Na-P. Em situações de normofosfatemia, o principal regulador da fosfatúria é o FGF-23. Em situações de hiperfosfatemia, no entanto, o PTH passa a ser o principal regulador da fosfatúria, pois, quando aumentado, também tem efeito fosfatúrico. São causas de aumento de perda renal de fósforo: hiperparatireoidismo, tumores produtores de FGF-23, síndrome de Fanconi, acidose tubular renal, drogas e

doenças congênitas.

A capacidade tubular máxima (TM) de P é o nível sérico de P no qual o rim tem a capacidade máxima de reabsorver o fósforo filtrado. Quando o nível sérico de fósforo está acima de sua TM, ocorre fosfatúria. Por exemplo: a TM de glicose é 180 mg/dℓ (pois a partir deste nível sérico, ocorre glicosúria). Um valor normal de TM de P é cerca de 2,5 mg/dℓ. No HPP, a TM de P cai, e no hipoparatireoidismo, aumenta. Para calcular a TM de P, deve-se utilizar uma régua que conecta o valor do fósforo sérico com a fração de excreção (FE) de fósforo, dando como resultado o TM de P, em mg/dℓ (Figura 26.1).

A melhor maneira de saber se o paciente está perdendo fósforo inadequadamente pela urina é calculando a FE de P, que deve ser sempre menor que 15%, garantindo uma taxa de reabsorção tubular de P acima de 85% (a taxa de reabsorção tubular de P é calculada com a fórmula 1 – FE de P).

Na infância, os níveis séricos de P são mais altos que nos adultos, pois a TM de P na infância é maior. Esse é um mecanismo de proteção para manter os níveis séricos de P mais altos, suficientes para possibilitar uma adequada mineralização dos ossos, que estão em fase de crescimento. Os níveis séricos de P normalmente presentes nos adultos podem causar raquitismo em crianças, que precisam de níveis séricos de fósforo maiores.

FGF-23

O FGF-23 é um hormônio fosfatúrico, produzido principalmente pelos osteócitos (que têm sensor da fosfatemia) e, em menor escala, pelos osteoblastos. Sua ação nos diversos tecidos depende da expressão local do Klotho, que é um cofator importante para que o FGF-23 possa se ligar ao seu receptor com maior afinidade. Sabe-se que o Klotho é expresso no TCD renal (ao se ligar, exerce ação parácrina, reduzindo a reabsorção de P no TCP), nas paratireoides e no plexo coroide cerebral. A expressão do Klotho ainda não foi encontrada no esqueleto. Ainda não se sabe exatamente como é o receptor de FGF-23, mas é certo que a ligação do Klotho é imprescindível para o seu funcionamento.

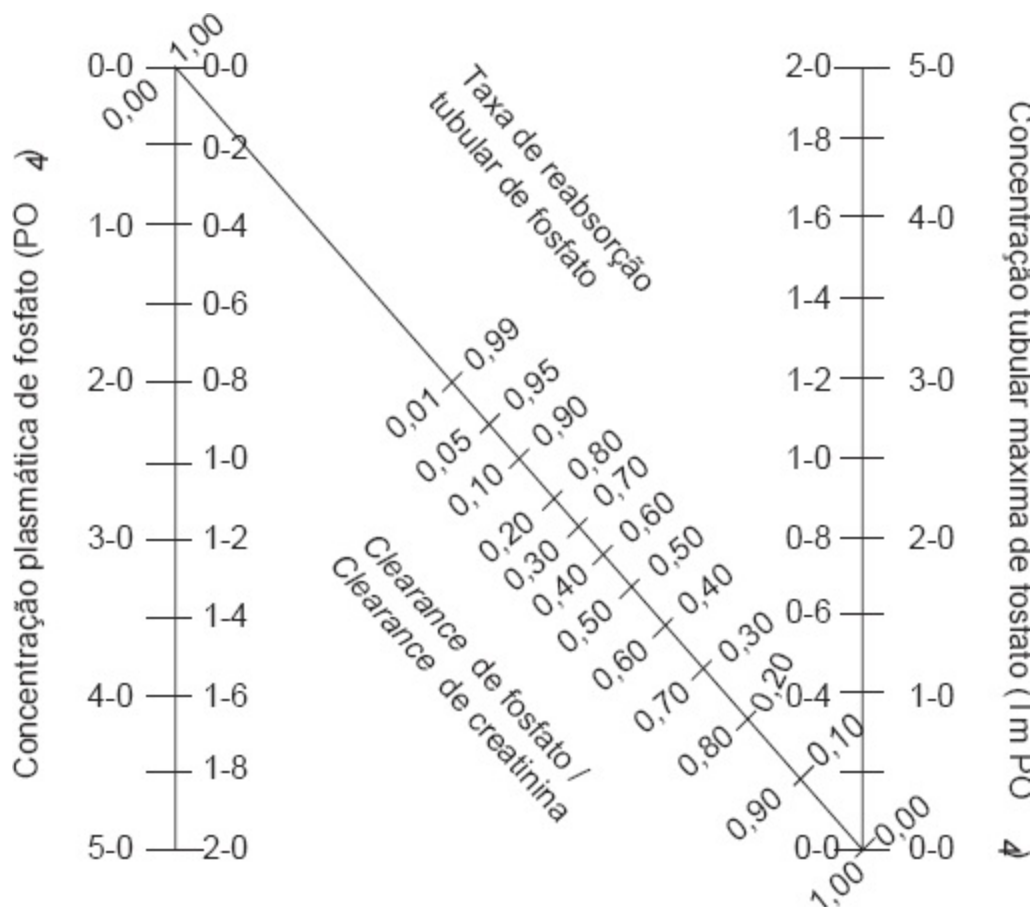



Figura 26.1 Normograma para determinação do TM de fósforo. A taxa de reabsorção tubular de fosfato é calculada, usando-se a fórmula (fosfato na urina × creatinina sérica)/(fosfato sérico × creatinina urinária). No eixo vertical à esquerda, a concentração plasmática de fosfato em mg/dℓ do lado externo e em mmol/l do lado interno. No eixo vertical à direita, a Tm de fósforo é colocada em mg/dℓ do lado externo, e em mmol/ℓ do lado interno.

O FGF-23 se liga em seu receptor no TCD (junto com o Klotho) e inibe a síntese do transportador de Na-P para membrana do TCP, possibilitando aumento de fosfatúria. Quando o FGF-23 e o Klotho se ligam ao receptor, ocorre liberação de uma fração solúvel do Klotho, que se desliga do receptor e vai exercer ação parácrina em algum outro local próximo.

Ações do FGF-23

- Inibe a reabsorção de fósforo no TCP
- Inibe a 1-alfa-hidroxilase renal, reduzindo a síntese sistêmica de calcitriol (com o objetivo de reduzir a absorção intestinal de fósforo)

- Ativa a 1-alfa-hidroxilase das paratireoides, aumentando a síntese local de calcitriol para inibir a secreção de PTH
- Inibe a produção e a secreção de PTH pelas paratireoides
- Aumenta a degradação da 25-OH-vitamina D (ativando a 24-hidroxilase, enzima responsável por sua degradação)
- Estimula a síntese de CaSR e de receptor de vitamina D (VDR) nas paratireoides
- Inibe a mineralização óssea
- Excesso de FGF-23: causa hipofosfatemia e deficiência de vitamina D (déficit de crescimento, raquitismo, osteomalacia)
- Falta de FGF-23: causa hiperfosfatemia, excesso de vitamina D e calcificações vasculares e de tecidos moles.

Síntese de FGF-23

A síntese de FGF-23 é regulada pelos seguintes fatores:

- Aumentam a síntese de FGF-23: aumento do P sérico, da 1,25-vitamina D e do PTH. Pacientes com HPP podem ter aumento de FGF-23 e, com isso, aumento de fosfatúria. Por isso, os pacientes com HPP que têm maiores dosagens de FGF-23 são aqueles que terão níveis de P mais baixos e, portanto, maior risco de desenvolverem osteomalacia hipofosfatêmica secundária
- Reduzem nível sérico de FGF-23: o gene *PHEX* (gene que codifica proteína de mesm nome, que degrada o FGF-23, mutado na osteomalacia e no raquitismo ligado ao X); e o DMP1 (gene também associado à degradação do FGF-23, mutado na osteomalacia e no raquitismo autossômico recessivo).

Magnésio

Temos uma concentração de 25 g de magnésio (Mg) no corpo, e mais de 66% está nos ossos (nos cristais de hidroxiapatita), 33% no intracelular (é o cátion divalente mais prevalente no intracelular) e 1% no sangue e líquidos extracelulares.

O Mg está presente em diversos alimentos e, por isso, a deficiência de Mg é muito incomum, exceto em pessoas que se alimentam muito mal (p. ex., alcoolistas) ou que têm algum problema disabsortivo intestinal ou renal. A absorção intestinal de Mg é

diretamente proporcional à quantidade de Mg ingerida, e não sofre influência da vitamina D.

Há vários mecanismos que regulam a reabsorção tubular renal do Mg, como os próprios níveis séricos desse íon. Os diuréticos de alça espoliam Mg, e os diuréticos tiazídicos quase não influenciam o equilíbrio do Mg.

Alterações nos níveis de Mg, tanto para mais quanto para menos, interferem no metabolismo do cálcio. Por ser também um cátion divalente, o Mg pode acabar se ligando ao CaSR, agindo como um calcimimético, inibindo assim a secreção de PTH nos casos de hipermagnesemia. Na hipercalcemia hipocalciúrica familiar, como o *setpoint* do CaSR está mais alto, parece que o Mg também está no limite superior. A hipomagnesemia causa um quadro de redução na síntese de PTH e também de resistência à ação do PTH (interfere na sua ligação ao seu receptor). Portanto, sempre deve-se corrigir o Mg nos casos de hipoparatireoidismo e hipocalcemia, caso contrário não haverá normalização do cálcio.

25-OH-vitamina D

O colecalciferol (vitamina D3) é a forma de vitamina D sintetizada pela pele a partir do 1,7-de-hidrocolesterol. Sua síntese depende da exposição solar e da concentração cutânea de 1,7-de-hidrocolesterol, que varia com a genética, a idade e os níveis de PTH. A ingestão de vitamina D3 na dieta é insuficiente [média de 200 unidades internacionais (UI)/dia], e por isso a síntese cutânea é fundamental. Já o ergocalciferol (vitamina D2) é a forma sintetizada pelas plantas a partir da exposição solar sobre o ergosterol. Pode ser consumida pelo ser humano na forma de cogumelos ou plantas que ficam muito tempo expostas ao sol. Então, a produção cutânea de vitamina D ocorre apenas sob a forma de vitamina D3, não havendo síntese cutânea de vitamina D2.

A 25-OH-vitamina D (25-vitamina D) é formada a partir da hidroxilação hepática do ergocalciferol (D2) ou do colecalciferol (D3), que podem ser ingeridos sob a forma de alimentos (cogumelos, peixes oleosos) ou de suplementos. Tanto a D2 quanto a D3 podem ser ingeridas por via oral, e a D3 tem melhor biodisponibilidade e é um pouco mais potente em manter os níveis séricos adequados. Uma explicação para isso pode ser a maior afinidade da vitamina D3 pela proteína de transporte (DBP), reduzindo sua inativação pela 24-hidroxilase, além da maior afinidade pela 1-alfa-hidroxilase

(enzima que a transforma em sua forma ativa: calcitriol).

Os efeitos da vitamina D são variáveis e se dividem em calcêmicos e não calcêmicos:

- Calcêmicos: aumentam a absorção intestinal de Ca e P, a reabsorção tubular renal de Ca no TCD e a perda de P no TCP; reduzem a secreção de PTH. Todos esse efeitos na verdade são mediados pelo calcitriol, que é a forma ativa, prevenindo o raquitismo e a osteomalacia
- Não calcêmicos: regulação do sistema autoimune, reduzindo inclusive a incidência d algumas doenças, como diabetes tipo 1 e esclerose múltipla, e melhorando a imunidade contra algumas doenças infecciosas, como a tuberculose; aumento da secreção pancreática de insulina e melhora da resistência periférica à insulina, reduzindo o diabetes tipo 2; redução da secreção renal de renina, diminuindo hipertensão e risco cardiovascular; bloqueio da proliferação e maior diferenciação de alguns tipos celulares, diminuindo a incidência de alguns tipos de câncer, como de cólon, mama e próstata, além de doenças como psoríase; redução da fraqueza e dor muscular, diminuindo a incidência de quedas e de fraturas.

A recomendação para manutenção de um nível sérico normal de vitamina D é 800 a 1.000 UI de colecalciferol por dia.

Após a sua primeira hidroxilação no fígado, a 25-vitamina D passará por sua segunda hidroxilação no rim pela 1-alfa-hidroxilase renal, formando o calcitriol, que é a sua forma ativa. Ela também pode ser convertida em calcitriol localmente nos diversos tecidos que também têm a 1-alfa-hidroxilase (osso, intestino, paratireoides etc.). Assim, o calcitriol, que é a forma ativa, existe tanto em nível sérico, dosável, quanto em nível local nos tecidos. Esse calcitriol sintetizado localmente não é dosável. Por este motivo, não adianta ter o nível sérico de calcitriol normal se o nível de 25-vitamina D for baixo, pois é essencial que o nível sérico de 25-vitamina D esteja normal para que a síntese local de calcitriol, dentro de cada tecido, seja o suficiente para exercer suas ações perifericamente, que dependem muito mais do calcitriol sintetizado localmente do que do sérico, sintetizado nos rins.

Para sofrer a 1-alfa-hidroxilação renal, a 25-vitamina D precisa ser filtrada pelos rins, e depois captada pela megalina, que é uma proteína de membrana dos túbulos

renais, que transporta a vitamina D para o intracelular, onde ela será o substrato para a 1-alfa-hidroxilase. A etapa limitante para a síntese de calcitriol na IRC é a deficiência da megalina nos túbulos renais (e não a filtração da 25-vitamina D). Por isso, o paciente com IRC perde 25-vitamina D pela urina, tendo menor concentração de calcitriol sérico.

Para se avaliar o estoque de vitamina D no organismo, deve-se solicitar a dosagem da 25-vitamina D, uma vez que ela apresenta concentração sérica cerca de 1.000 vezes maior que a de calcitriol, sendo, portanto, muito mais fidedigna do estoque de vitamina D no corpo do que a dosagem de calcitriol. Além disso, a 25-vitamina D tem meia-vida mais longa que o calcitriol por se depositar em gordura (é lipofílica).

Há, atualmente, muita discussão sobre qual seria o nível ideal de 25-vitamina D no sangue. Ainda não há um consenso a esse respeito. Muitos consideram que o nível ideal seria o valor em que a 25-vitamina D consegue suprimir ao máximo o PTH, otimizando a absorção intestinal de cálcio, sendo este valor acima de 30 ng/mℓ. Esse alvo também seria o ideal para prevenir fraqueza muscular, quedas, fraturas, melhorar a densidade mineral óssea e prevenir câncer colorretal, além de prevenir hiperparatireoidismo secundário. No entanto, é um valor acima da média da dosagem da 25-vitamina D da população geral e, portanto, estabelecer esse limite aumentaria muito os custos de saúde pública, não sendo um valor com custo-benefício favorável. Por isso, alguns consideram satisfatório um valor acima de 20 ng/mℓ, já que a maioria das doenças causadas por deficiência de vitamina D vai acontecer com valores menores que este. O raquitismo e a osteomalacia, por exemplo, geralmente acontecem com valores inferiores a 5 ng/mℓ de 25-vitamina D, porém a fraqueza muscular, quedas e fraturas já têm a sua incidência aumentada em valores menores que 30 ng/mℓ. Conforme os dados do *guideline* da Endosociety de 2011 sobre Avaliação, Tratamento e Prevenção da Deficiência de Vitamina D, consideram-se os seguintes valores de referência para a dosagem do nível sérico de 25 OH Vitamina D:

- Toxicidade: > 150 ng/mℓ (suplementação de valores até 10.000 UI/dia de colecalciferol não intoxicam)
- Suficiência: > 30 ng/mℓ
- Insuficiência: 30 a 20 ng/mℓ
- Deficiência: < 20 ng/mℓ

- Deficiência grave: < 5 ng/mℓ.

Apenas em valores de 25-vitamina D abaixo de 5 a 10 ng/mℓ é que a dosagem de calcitriol já estará definitivamente comprometida. Com níveis séricos maiores de colecalciferol, pode haver um nível sérico de calcitriol normal, devido à maior conversão de 25-vitamina D em 1,25-vitamina D pelo hiperparatireoidismo secundário. Portanto, a absorção intestinal de cálcio só é reduzida em níveis de 25-vitamina D inferiores a 10 ng/mℓ. Entre 10 e 30 ng/mℓ ocorre aumento de PTH, que eleva o calcitriol, normalizando assim a absorção intestinal de cálcio, apesar de causar prejuízo ao organismo, pois o aumento do PTH induzirá reabsorção óssea e piora da mineralização.

Grupos de risco para deficiência de 25-vitamina D incluem: recém-nascidos prematuros, idosos (menor síntese cutânea), indivíduos institucionalizados, pele muito branca (que não se bronzeia) e pele negra, pessoas que não têm exposição solar ou usam protetor solar, pessoas que vivem em regiões muito distantes dos trópicos, pessoas de culturas em que se anda com a pele muito coberta, como o uso de burcas, alimentação muito pobre em peixes e cogumelos, pacientes com doenças disabsortivas (diarreia crônica, doença celíaca, doenças inflamatórias intestinais), hepatopatias (o fígado doente não hidroxila a vitamina D), nefropatias (o rim doente não converte 25-vitamina D em 1,25-vitamina D), HPP (ocorre redução da síntese cutânea de vitamina D, aumento de sua metabolização e eliminação hepática pela bile, além de aumento da conversão da 25-vitamina D em 1,25-vitamina D), uso de medicações que aumentam a degradação da vitamina D, como anticonvulsivantes (fenitoína) e corticoides.

O quadro clínico de hipervitaminose D consiste em hipercalcemia (e todos os seus sintomas), hipercalciúria, nefrolitíase, calcificações vasculares e desidratação com insuficiência renal aguda. Há aumento do cálcio sérico e urinário, fósforo sérico normal a alto, 25-vitamina D alta, 1,25-vitamina D normal e PTH suprimido. Esse quadro só ocorre com níveis de 25-vitamina D acima de 100 ng/mℓ.

Devido à falta de estudos suficientes sobre doses, segurança e eficácia para obtenção dos seus benefícios não calcêmicos, a suplementação de vitamina D ainda não deve ser feita atualmente visando apenas à obtenção desse tipo de efeito.

Calcitriol

O calcitriol é a vitamina D que já sofreu as duas hidroxilações (renal e hepática) e se tornou a 1,25-di-hidroxi-vitamina D (1,25-vitamina D). Pode ser formada nos rins, pela hidroxilação renal pela enzima 1-alfa-hidroxilase, ou localmente nos diversos tecidos, que podem ter a 1-alfa-hidroxilase. Algumas vezes o nível sérico de calcitriol pode estar adequado, porém se a concentração de 25-vitamina D for baixa, a síntese local de calcitriol tecidual vai ficar prejudicada, e com isso suas ações vão estar reduzidas. Por isso, não basta normalizar a dosagem de calcitriol, é preciso normalizar também a dosagem de 25-vitamina D.

O calcitriol se liga a um receptor nuclear (VDR), que juntos vão estimular ou inibir a transcrição de alguns genes do ácido desoxirribonucleico (DNA). Por exemplo, essa ligação nos enterócitos estimulará a síntese de calbindina, que é uma proteína que cotransporta o Ca e o P do lúmen intestinal para dentro dos enterócitos (que depois vão para a circulação sistêmica). Esta ação é mais demorada, pois depende do tempo para a síntese proteica. No entanto, o calcitriol também tem um mecanismo de ação mais rápido para estimular a absorção intestinal de cálcio, ligando-se a receptores de membrana dos enterócitos e estimulando o aumento da absorção de Ca e P agudamente, antes mesmo de haver a síntese de calbindinas. Por esse motivo, prefere-se ofertar o calcitriol junto com a refeição, para aumentar agudamente a absorção intestinal do Ca que está sendo ingerido naquela refeição. No entanto, até o presente momento, esses receptores de membrana da vitamina D ainda não foram identificados, sendo a sua existência apenas uma boa hipótese para explicar a rapidez dos efeitos calcêmicos dessa vitamina, que ocorrem antes mesmo do tempo necessário para estimular a síntese proteica via ação no DNA.

A ligação do calcitriol ao VDR também aumenta a síntese do ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa-B (RANKL) pelos osteoblastos e reduz a síntese de osteoprotegerina. Desta maneira, acaba aumentando um pouco mais a reabsorção e reduzindo a formação óssea. Ocorre também nessa situação uma redução da síntese de PTH.

A 25-vitamina D se liga também ao VDR, mas com uma afinidade 1.000 vezes menor do que a 1,25-vitamina D. Como a maior parte da 25-vitamina D fica no sangue ligada a proteínas de transporte, sua fração livre é muito pequena e, portanto, não

compensa a sua maior concentração sérica, de modo que a concentração da fração livre da 1,25-vitamina D é apenas 10 vezes menor do que a concentração da fração livre da 25-vitamina D. Como a afinidade ao receptor da 1,25-vitamina D é 1.000 vezes maior, então ela acaba sendo realmente a principal responsável pela ativação desse receptor.

A inativação do calcitriol ocorre pela enzima 24-hidroxilase, que hidroxila a 1,25-vitamina D no carbono 24, inativando-a. O próprio calcitriol em excesso estimula a formação de 24-hidroxilase, como um *feedback* negativo, para aumentar sua metabolização e evitar a intoxicação pelo calcitriol. A afinidade da 24-hidroxilase é muito maior pela 1,25-vitamina D do que pela 25-vitamina D.

O calcitriol tem meia-vida curta, de 8 h, e por isso sua reposição deve ser feita preferencialmente de forma fracionada, caso seja necessário o uso de mais de um comprimido por dia (diferente da 25-vitamina D, que tem meia-vida longa e por isso pode ser reposta com doses diárias ou até semanais). Pela meia-vida curta, nos casos de intoxicação por calcitriol, o quadro clínico melhora rapidamente, poucos dias após a suspensão do seu uso (2 a 3 dias), diferente dos casos de intoxicação pela 25-vitamina D. Sua absorção independe da acidez gástrica (não interferindo no uso do omeprazol). A dose de 0,25 μg de calcitriol (equivalente a um comprimido) já é suprafisiológica e pode ser suficiente para causar hipercalcemia e hipercalciúria em indivíduos normais, portanto quem usa calcitriol sempre deve monitorar seus níveis de cálcio sérico e urinário.

As causas de 1,25-vitamina D baixa são: IRC, hipoparatireoidismo, deficiência de 25-vitamina D muito importante (< 5 a 10 ng/mℓ) e situações de hiperprodução de FGF-23 (tumores, displasia óssea extensa).

Ações do calcitriol

- Inibe a expressão do gene do *PTH*, reduzindo sua produção pelas paratireoides
- Inibe a ativação dos fatores de crescimento epidérmico (EGF) e fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e ativa a transcrição dos fatores inibidores do ciclo de proliferação celular p21 e p27, reduzindo a proliferação e a hiperplasia das células da paratireoide, independentemente da ligação ao VDR
- Aumenta a expressão do VDR nas células da paratireoide e aumenta sua meia-vida reduzindo sua degradação

- Aumenta a expressão de CaSR nas células da paratireoide
- Aumenta a expressão de Klotho (proteína necessária para o funcionamento adequado do receptor de FGF-23) nas células da paratireoide. O FGF-23 inibe a síntese e secreção de PTH
- Aumenta a absorção intestinal de cálcio e fósforo, reduz a perda renal de cálcio e aumenta a perda renal de fósforo.

Alfacalcidol (1-alfa-OH-vitamina D)

O alfacalcidol é uma 25-vitamina D que ainda precisa passar pelo fígado para sofrer uma 25-hidroxilação e se transformar no calcitriol ativo. Como a medicação tem apresentações em doses mais elevadas que o calcitriol, é muito prescrito por nefrologistas, pois os pacientes com IRC precisam de doses muito elevadas de calcitriol.

Estrógeno

O estrógeno (E2) é um hormônio muito importante para o metabolismo ósseo, por vários motivos:

- Age aumentando a produção de osteoprotegerina pelos osteoblastos e reduzindo a expressão de RANKL, de modo a reduzir a proliferação e diferenciação dos osteoclastos
- Age no osteoclasto, reduzindo sua meia-vida (tanto diretamente, via receptor de E2 n osteoclasto, quanto indiretamente, pois o E2 estimula síntese de algumas citocinas inflamatórias, como o fator de transformação do crescimento beta [TGF-beta], que induz a apoptose de osteoclastos)
- Reduz a população de células pré-osteoclastos e pré-osteoblastos dentro da medula óssea, diminuindo assim a proliferação celular e o remodelamento ósseo
- Aumenta o recrutamento de células progenitoras da medula óssea para se diferenciarem na linhagem de osteoblastos, em vez de se diferenciarem em células adiposas
- Reduz a apoptose dos osteoblastos

- Age no osteócito, estimulando sua proliferação e aumentando sua meia-vida
- Reduz a frequência de ativação das unidades de remodelamento do osso e, dessa maneira, o risco de perda óssea
- Age sobre os linfócitos T, mudando sua produção de citocinas inflamatórias. Parece que na menopausa ocorre uma mudança no perfil de citocinas, o que causa maior suscetibilidade a doenças imunes, além de maior remodelamento ósseo estimulado pelas próprias citocinas inflamatórias
- Age melhorando a qualidade do colágeno e, portanto, da matriz óssea
- Tem efeito antioxidante, reduzindo a quantidade de radicais livres de oxigênio liberados com o envelhecimento
- Tem um efeito de aumentar a absorção intestinal e a reabsorção tubular renal de cálcio, melhorando o balanço de cálcio no organismo.

Paratormônio (1-84)

O PTH é um hormônio produzido pelas paratireoides, cuja função principal é manter a calcemia sempre dentro dos valores da normalidade. Diante de situações de hipocalcemia, o sensor de cálcio das paratireoides identifica a queda do cálcio e estimula essas glândulas a produzirem mais PTH. Este, por sua vez, retira cálcio do osso (maior reabsorção óssea), aumenta a reabsorção tubular de cálcio no TCD e a síntese de 1,25-vitamina D, restaurando os níveis séricos do cálcio. Sua produção aumenta em situações de hipocalcemia ou hiperfosfatemia, e diminui em situações de hipercalcemia (o cálcio se liga no receptor de cálcio da membrana das paratireoides, e inibe a síntese e a liberação de PTH das células) e hipofosfatemia.

Geralmente, sua produção aumenta progressivamente com a idade. Idosos têm PTH mais elevado que jovens, apesar de o valor de referência do laboratório parecer o mesmo para todas as idades. Teoricamente, jovens de até 45 anos não devem ter o PTH superior a 45 pg/mℓ.

Em concentrações elevadas e contínuas, o PTH estimula a expressão de RANKL pelos osteoblastos, os quais estimulam a formação de osteoclastos, ativando a reabsorção óssea de maneira indireta, uma vez que não existe receptor para PTH nos osteoclastos. Desta maneira, ele aumenta a reabsorção óssea (retira Ca e P do osso),

com aumento do teloptídeo C-terminal (CTX, que é um marcador de rabsorção óssea) e perda de massa óssea, principalmente de osso cortical, sendo muito característico de hiperparatireoidismo a queda da densidade mineral óssea (DMO) de antebraço e a reabsorção subperiosteal de face medial de falanges médias. No entanto, em concentrações menores e intermitentes (1 a 2 vezes/dia), o PTH pode agir no osteoblasto diminuindo a expressão de RANKL e aumentando a expressão de osteoprotegerina, reduzindo assim a reabsorção.

Em qualquer dose, o PTH também age aumentando a formação. No osteócito, inibe a produção de esclerostina e estimula maior formação de osteoblastos, exercendo um efeito anabólico que é utilizado terapeuticamente com o uso do PTH recombinante. Age também no osteoblasto, aumentando sua proliferação e diferenciação, via formação de fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) e outros fatores de crescimento locais. Portanto, a formação é estimulada em qualquer dose, mas em doses altas predomina o efeito reabsortivo (via aumento de RANKL).

O PTH em doses baixas e intermitentes também age aumentando o periósteo. Como o colo de fêmur é um osso que quase não tem periósteo, então o efeito não é tão importante neste osso como sobre a coluna, por exemplo.

O PTH age nos TCD renais aumentando a reabsorção tubular renal de cálcio. Ao se ligar ao seu receptor de PTH no TCP, o aumento de adenosina monofosfato cíclico (cAMP) faz com que os transportadores de P-Na saiam da membrana luminal das células tubulares renais e fiquem no meio intracelular, o que induz a fosfatúria (inibe reabsorção de P no TCP). Também aumenta a conversão de 25-vitamina D em 1,25-vitamina D pelo estímulo a 1-alfa-hidroxilase renal.

O PTH pode elevar-se compensatoriamente (hiperparatireoidismo secundário) na deficiência de vitamina D, na hipocalcemia, ou na IRC com*clearance* de creatinina < 60 mℓ/min (pela redução da produção de calcitriol pelo rim, que é um contrarregulador do PTH, e pelo aumento do P, que deixa de ser filtrado e excretado; o tratamento com calcitriol nesses casos consegue reduzir o PTH).

Em situações de hiperparatireoidismo secundário por tempo prolongado, as paratireoides podem sofrer hipertrofia e hiperplasia, que pode regredir ou não após a correção do evento inicial que causou o aumento do PTH. A regressão pode ocorrer em até 6 meses, com o PTH reduzindo lenta e progressivamente, mesmo que o cálcio e a

vitamina D já estejam normais. Caso as paratireoides não regridam, o PTH permanecerá elevado, evoluindo com hipercalcemia. Neste momento, diz-se que há um hiperparatireoidismo terciário.

A arrestina é um mecanismo de dessensibilização da célula para o PTH. Quando o PTH se liga na célula e produz arrestina, ele consegue agir de forma intermitente. Se não houver a arrestina, então os receptores de PTH ficarão ativados o tempo todo e o PTH passa a agir de forma mais tônica, com ação mais catabólica.

A molécula de PTH é composta de 84 aminoácidos, sendo os primeiros (1 a 34) a porção aminoterminal, que é a fração ativa metabolicamente, e os últimos (49 a 84) são a porção carboxiterminal, que é a fração inativa metabolicamente. Quando se faz a dosagem de PTH total por meio de métodos de terceira geração, utilizam-se anticorpos contra os aminoácidos 1 ao 84 do PTH, de modo que se faz então a dosagem apenas das moléculas inteiras, ativas biologicamente, de PTH. No entanto, na maioria das vezes quando se faz a dosagem de PTH, esta é feita por métodos mais simples, com anticorpos que detectam apenas a presença dos aminoácidos 7 ao 84 do PTH.

Esses ensaios, portanto, detectam não apenas as moléculas de PTH inteira, mas também alguns resíduos de PTH truncados, em que há falta dos aminoácidos iniciais da cadeia (1 ao 7), que são os aminoácidos essenciais para garantir a função desse hormônio. Portanto, muitas vezes a dosagem do PTH mostra valores elevados, mas uma parcela importante deste PTH medido pode ser não ativo metabolicamente. Esse tipo de medida do PTH é chamado de PTH intacto.

Em indivíduos com insuficiência renal crônica, a quantidade de resíduos inativos de PTH (sem os aminoácidos 1 a 7) costuma ser muito grande, de modo que a medida de PTH intacto nesses pacientes pode muitas vezes mostrar valores correspondentes até ao dobro do PTH medido pelos métodos de terceira geração (PTH total). Por isso, no paciente com IRC, na suspeita de hiperparatireoidismo terciário, é importante a dosagem do PTH total (e não apenas o PTH intacto) para saber se deve indicar ou não a paratireoidectomia. Já nos pacientes com função renal normal, o PTH intacto acaba tendo uma boa correlação com o PTH total, sendo, portanto, o primeiro método suficiente para se ter uma ideia do PTH ativo biologicamente, e não havendo nesses casos necessidade de se complementar o estudo com métodos mais caros de terceira geração para dosagem de PTH total.

Calcitonina

A calcitonina é um hormônio produzido pelas células C da tireoide, estimulada pelo aumento da calcemia. Ela se liga a receptores nos osteoclastos, inibindo-os, reduzindo assim a reabsorção óssea. Tem um efeito hipocalcemiante nos primeiros dias de uso, mas depois cursa geralmente com taquifilaxia. Além disso, muitas vezes é utilizada em doenças osteometabólicas que cursam com dor óssea, devido ao seu efeito analgésico pela liberação de endorfinas.

Sugestões de leitura

Brown EM. Clinical lessons from the calcium sensing receptor. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3:122-33.

Brown EM. Physiology of calcium homeostasis. In: Bilezikian JP, Marcus R, Levine MA, editors. *The parathyroids: basic and clinical concepts.* 2.ed. San Diego: Academic Press, 2001. p. 167.

Brown EM, Macleod RJ. Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signaling. *Physiol Rev.* 2001;81(1):239-97.

Callewaert F, Boonen S, Vanderschueren D. Sex steroids and the male skeleton: a tale of two hormones. *Trends Endocrinol Metab.* 2010;21(2):89-95.

Christakos S, Dhawan P, Liu Y, Peng X, Porta A. New insights into the mechanisms of vitamin D action. *J Cel Biochem.* 2003;88:695-705.

Deluca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:1689S-96S.

Holick MF, Binkley NC, Bischoff- Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA et al. *Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline.* 2011. Disponível em: http://www.endocrine.org/~/media/endosociety/Files/Publications/Clinical%20Practice%20Guidelines/FINAL-Standalone-Vitamin-D-Guideline.pdf.

Liu S, Guo R, Simpson LG, Xiao ZS et al. Regulation of fibroblastic growth factor 23 expression but not degradation l PHEX. *J Biol Chem.* 2003;278:37419-26.

Manolagas SC, Kousteni S, Jilka RL. Sex steroids and bone. *Recent Prog Horm Res.* 2002;57:385-409.

Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium ar vitamin D from the Institute of Medicine: What clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:53-58.

27

Mecanismos de Formação e Reabsorção Óssea

Introdução

Ao longo do tempo, o osso passa pelos seguintes processos fisiológicos: crescimento (longitudinal), modelagem (crescimento em diâmetro), remodelamento (troca do osso antigo por osso novo) e consolidação de fraturas.

Tipos de ossos

Osso cortical. Corresponde a 80% da massa óssea, sendo encontrado na diáfise dos ossos longos e na superfície dos ossos planos. É um osso compacto, formado por lamelas concêntricas, que têm função mecânica e de proteção.

Osso trabecular. Corresponde a 20% da massa óssea, presente na epífise dos ossos longos, no esqueleto axial e nos ossos planos. Formado por placas e espículas ósseas com maior área de superfície. Tem maior importância metabólica para o controle da calcemia (o osso cortical só tem participação metabólica em situações de déficits minerais prolongados).

Composição do osso

O osso é constituído por uma fase orgânica (matriz óssea ou osteoide) e outra inorgânica (mineralizada). A matriz óssea é constituída por colágeno (85 a 90% da matriz), principalmente colágeno tipo 1, e por outras proteínas em menor quantidade (osteocalcina, glicoproteínas). Esse colágeno fornece resistência elástica ao osso (capacidade de deformação). Já a fase inorgânica é formada por cristais de hidroxiapatita de cálcio, além de outros minerais, sendo responsável pela dureza do

osso.

Osteócitos

Os osteócitos correspondem a 90 a 95% das células do osso. Têm origem nos osteoblastos que ficaram presos dentro da matriz mineralizada. São células que apresentam formações dendríticas e formam uma rede complexa de comunicação com outras células e com a superfície óssea, atuando como sensores de estímulos mecânicos para o remodelamento ósseo.

O osteócito, por meio dos seus mecanorreceptores e quimiorreceptores, recebe estímulos que o informam da necessidade de formar ou reabsorver o osso. A formação óssea é coordenada pelos osteócitos por meio da síntese de *esclerostina*, que é uma molécula que bloqueia a *WnT*, uma proteína abundante em várias células do organismo e com papel crucial na formação óssea ao estimular a proliferação de osteoblastos. Quando há estímulo para a formação óssea, os osteócitos produzem prostaglandinas, que agem na WnT dos osteoblastos, inibindo a metabolização da *betacatenina*. Esta molécula em concentrações elevadas bloqueia a esclerostina e, com isso, há aumento na proliferação dos osteoblastos e formação óssea (Figura 27.1).

Já a reabsorção óssea é coordenada pelos osteócitos diante de dois estímulos: lesão das conexinas, que são moléculas importantes para conectar os dendritos dos osteócitos entre si, e morte dos osteócitos [por produção do ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa-B (RANKL) nos dendritos dos osteócitos], que geralmente é estimulada por microdanos na arquitetura óssea, por imobilização, isquemia, uso de corticoides e privação estrogênica. Acidose e hipoxemia também são fatores estimuladores da reabsorção óssea. Sendo assim, a morte dos osteócitos é um evento importante para estimular a reabsorção e a formação do osso em locais de microdanos e microfraturas, e com isso renovar o osso em vez de manter o antigo, com defeitos e danos não reparados. Então, tanto a lesão de conexinas quanto a apoptose de osteócitos é capaz de ativar a formação, proliferação e maturação dos osteoclastos.

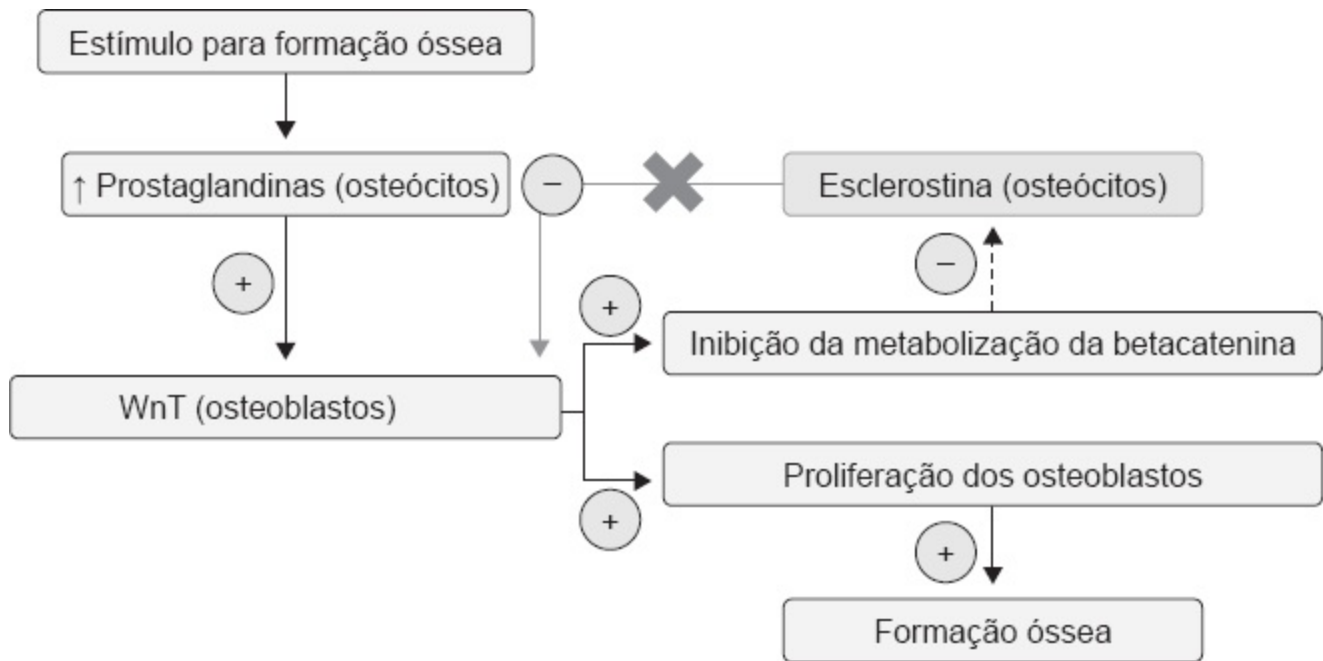



Figura 27.1 Mecanismos de formação óssea.

Os osteócitos, além de terem a importância de receber os estímulos mecânicos sobre o osso para ativar ou inibir a formação/reabsorção, também têm importância na regulação do fosfato, pois eles possuem receptores sensores de fosfato e produzem o hormônio fosfatúrico, o fator de crescimento de fibroblasto 23 (FGF-23), de acordo com a fosfatemia.

Além dos osteócitos normais, existe um tipo diferente chamado osteócito osteolítico, que tem a capacidade de liberar cálcio e fósforo rapidamente para a circulação sanguínea em situações de hipocalcemia aguda, de forma paratormônio (PTH)-independente. Eles promovem a liberação de cálcio das lacunas onde estão os axônios dos osteócitos, antes mesmo que o PTH estimule a ativação dos osteoclastos para aumentar a reabsorção óssea (sendo este um efeito um pouco mais demorado para restaurar a calcemia). Também é capaz de remover a parte mineral da matriz, mas a única célula capaz de remover a matriz completamente (parte mineral e parte orgânica) é o osteoclasto.

Osteoblastos

Os osteoblastos correspondem a 5% das células ósseas e derivam de células progenitoras mesenquimais da medula óssea. Quando a via WnT é estimulada, essas

células progenitoras passam a dar início à formação e proliferação de osteoblastos, em vez de células adiposas. Eles têm a capacidade de sintetizar matriz e de estimular a reabsorção desta pelos osteoclastos, via expressão de moléculas na sua membrana plasmática chamadas de RANKL. Também têm receptores para PTH.

Quando ocorre algum estímulo para reabsorção, os osteoblastos passam a expressar moléculas de RANKL na sua membrana. Esse ligante se liga ao receptor RANK localizado na membrana dos pré-osteoclastos (que na verdade são macrófagos da circulação). Quando ocorre a ligação do RANK dos macrófagos/pré-osteoclastos com o RANKL dos osteoblastos, os pré-osteoclastos se transformam em osteoclastos maduros. A *osteoprotegerina* (OPG), por sua vez, é uma molécula também produzida pelos osteoblastos, que se liga ao RANKL, antagonizando-o e impedindo que ele se ligue ao RANK em situações em que não se deseja a reabsorção óssea. É, portanto, uma molécula antirreabsortiva, pois inibe o desenvolvimento dos osteoclastos.

O PTH estimula a reabsorção óssea de forma indireta ao induzir a produção de RANKL pelos osteoblastos e, com isso, ativa a formação de osteoclastos e reabsorção óssea. Os osteoclastos não têm receptores para PTH. O PTH também tem, entretanto uma ação anabólica direta sobre o osso ao inibir a esclerostina e, dessa maneira, ativa a via WnT para formação de osteoblastos. Assim, esse hormônio tem efeito duplo, ou seja, estimula tanto a formação (o que justifica o uso do PTH recombinante no tratamento da osteoporose) quanto a reabsorção óssea. Em doses altas e contínuas de PTH (como ocorre no hiperparatireoidismo primário), predomina o efeito reabsortivo sobre o RANKL de osteoblastos, e a reabsorção passa a ser maior que a formação. Em doses mais baixas e pulsáteis, predomina o efeito estimulador sobre a via WnT com estímulo à formação óssea.

Após a produção da matriz óssea, os osteoblastos seguem uma das três seguintes vias: ou se transformam em osteócitos, que ficam presos dentro da matriz mineralizada, formando uma rede complexa de células que se conectam todas umas às outras e à superfície do osso, por meio de formações dendríticas, sendo responsáveis por sentir os estímulos mecânicos que acontecem sobre o osso e, com base nisso, estimulam ou não o remodelamento ósseo; ou se transformam em osteoblastos de superfície, formando uma camada linear fina na superfície das trabéculas ósseas, revestindo-as; ou entram em apoptose.

Osteoclastos

Os osteoclastos correspondem a 1 a 2% das células ósseas e são derivados de precursores hematopoéticos (macrófagos e monócitos). São as células responsáveis pela reabsorção óssea.

Marcadores do metabolismo ósseo

Para avaliar a fase de formação óssea, dispomos da dosagem de três proteínas: fosfatase alcalina (FAL), fragmentos aminoterminais do pró-colágeno 1 (P1NP) e osteocalcina.

A FAL reflete o funcionamento do osteoblasto na sua fase mais inicial. É uma proteína de membrana responsável por transportar o fósforo para o intracelular do osteoblasto, para que este possa começar a sintetizar a parte mineral do osso. Deve ser sempre excluído o comprometimento hepático quando a FAL está elevada, pois 70% dessa são de origem hepática, não sendo, portanto, um marcador tão específico do osso. É uma molécula relativamente estável em temperatura ambiente, com pouca variabilidade circadiana, que não aumenta na insuficiência renal crônica.

Os P1NP refletem uma fase um pouco posterior da formação óssea. Trata-se da porção final da molécula do pró-colágeno, que é clivada nas suas duas pontas, liberando para a circulação o P1NP aminoterminal e carboxi-terminal, e sua molécula central, que é o colágeno, pronto para fazer parte da matriz óssea. Sua metabolização é hepática e, por isso, não aumenta na insuficiência renal crônica. É o melhor marcador de formação óssea, mas também é o mais caro. Não tem ritmo circadiano e também é estável na temperatura ambiente (não sofre tanta variação laboratorial).

A *osteocalcina* é a proteína não colagenosa mais encontrada no osso. É produzida pelos osteoblastos e osteócitos na fase final de síntese da matriz óssea. Parece ter ação importante ao influenciar a mineralização do osteoide local. Por ser uma proteína da matriz, pode aumentar um pouco quando ocorre reabsorção óssea, porém seu aumento é muito maior na formação óssea. A osteocalcina aumenta na insuficiência renal crônica. Tem meia-vida curta e possui ritmo circadiano, por isso a amostra deve ser analisada logo depois da coleta, idealmente feita pela manhã.

Para avaliar a reabsorção óssea, dispõe-se do telopeptídio C-terminal (CTX). Cada

molécula de colágeno é constituída por três cadeias de proteínas entrelaçadas, formando uma tripla hélice. Essas moléculas de colágeno se ligam a outras, formando fibrilas. A ligação entre os colágenos é feita por proteínas específicas (piridinolina e deoxipiridinolina), e o CTX corresponde ao fragmento de C-terminal do colágeno ligado a essas proteínas. Quando o colágeno é quebrado, ele libera CTX. Este funciona então, como marcador da reabsorção óssea. Sua dosagem, assim como de outros marcadores, também varia com a alimentação e com o horário do dia, por isso deve ser coletado sempre de manhã, em jejum.

O ideal é que o valor do CTX seja menor que 0,57 ng/mℓ, que é o valor de referência para mulheres pré-menopausa. Se o paciente tem doença óssea, então se desejam valores menores ainda, abaixo de 0,4 ng/mℓ. Em pacientes com osteoporose em tratamento com bisfosfonatos, desejam-se valores abaixo de 0,2 ng/mℓ ou, pelo menos, uma queda de 30% do seu valor basal após 3 meses de uso do bisfosfonato. Após a interrupção do bisfosfonato, o CTX costuma levar cerca de 4 a 5 meses para aumentar novamente, mas às vezes isso pode demorar até 1 ano.

Durante a infância, a adolescência e a menopausa, tanto os marcadores de formação quanto os de reabsorção óssea costumam ficar mais elevados. Exercícios físicos e fraturas também podem causar remodelamento ósseo e, por isso, aumentar os marcadores. A imobilização, por aumentar a reabsorção óssea, eleva muito o CTX. Após uma fratura óssea, os marcadores podem ficar elevados por até 1 ano, dependendo do tipo de fratura.

Remodelamento ósseo

A reabsorção óssea demora cerca de 2 a 4 semanas para acontecer. Inicialmente, ocorre formação de uma camada fina de osteoblastos sobre o osso, que delimita até onde vai a reabsorção. Os osteoclastos são ativados, formando unidades de remodelação, nas quais vão começar a reabsorver o osso daquele local, quebrando as ligações entre as moléculas de colágeno da matriz, e removendo também a parte mineralizada daquele local. Quando a reabsorção é interrompida, os osteoblastos preenchem as lacunas formadas e começam a produção de matriz osteoide. O processo de formação óssea é mais demorado, e o tempo necessário para que todo o local que foi reabsorvido seja novamente preenchido por osso novo mineralizado é em torno de 6

meses (180 dias). A remodelação do osso cortical demora um pouco menos para ocorrer se comparada ao do osso esponjoso, e o osso cortical leva em média 120 dias para completar o ciclo.

Mineralização do osso

Após ocorrer a formação da matriz óssea, essa matriz precisa ser mineralizada. Os próprios osteoblastos e osteoclastos sintetizam proteínas localmente que podem estimular ou inibir a mineralização daquele local.

A mineralização depende muito da relação entre o fosfato (Pi) e o pirofosfato inorgânico (PPi). Quanto maior a relação, maior a mineralização. O pirofosfato é uma molécula formada por dois fosfatos ligados covalentemente, sendo um inibidor da mineralização. Os bisfosfonatos são moléculas estruturalmente muito parecidas com os PPi. Quando o fósforo sérico cai, ocorre estímulo para aumento da FAL, que cliva o PPi em dois fósforos, os quais entram no intracelular e iniciam a mineralização.

A mineralização não é igual na placa de crescimento das crianças e no osso dos adultos. Na placa de crescimento, há vesículas que acumulam cálcio e Pi para formarem o núcleo crítico, que é o local onde se inicia a mineralização. A FAL aumenta a metabolização do PPi, degradando-o em fósforo inorgânico e com isso aumentando a concentração de fósforo em volta das vesículas. Este Pi entra nessas vesículas, inicializando a mineralização das placas de crescimento. A placa de crescimento é dividida em quatro camadas: zona de repouso (mais superficial), zona proliferativa, zona hipertrófica, zona mineralizada. Já nos ossos corticais e trabeculares dos adultos, a mineralização é diferente. Não ocorre a formação de núcleo crítico, e nos locais de remodelamento, os cristais de cálcio e fósforo se depositam sobre a frente de mineralização.

O tempo de mineralização (início da mineralização do colágeno novo que foi sintetizado e calcificação da frente de mineralização) é cerca de 15 dias (valor de referência < 20 dias). Quando esse tempo para mineralização é maior que 100 dias, diz-se que o tempo de mineralização está aumentado, o que cursa com aumento do rebordo osteoide não mineralizado na microarquitetura do osso. Ocorre aumento inicialmente da extensão, e depois da espessura do rebordo osteoide. Quando essa espessura é maior de 15 mm, faz-se o diagnóstico de osteomalacia (diagnóstico

histológico).

As situações de aumento do remodelamento ósseo, como hipertireoidismo ou hiperparatireoidismo, podem ter um tempo de mineralização menor, de apenas 10 dias, enquanto situações de baixo remodelamento como hipotireoidismo ou uso de bisfosfonatos, podem demorar até 1.000 dias para terminar de preencher a unidade de remodelação.

- Fatores que estimulam a mineralização:
  - FAL: degrada o PPi e forma dois fosfatos inorgânicos, que então entram nas células para começar a primeira etapa da mineralização
  - TNAP1: enzima que degrada o PPi (convertendo-o em 2 Pi) e a osteopontina
  - PHOSPHO 1: também reduz a concentração de PPi, mas de forma indireta. Caus aumento da atividade da TNAP1 e reduz a atividade das enzimas NPP1 ANKH, responsáveis pela formação e transporte do PPi para a matri extracelular, respectivamente. Além disso, a PHOSPHO1 causa hidrólise d compostos orgânicos que constituem o fósforo, liberando este fósforo para entrar no intracelular das vesículas da matriz do osteoblasto
  - DMP1: gene importante para a regulação dos osteócitos e homeostase do fósforo
- Fatores que inibem a mineralização:
  - PPi: se liga a resíduos crescentes de hidroxiapatita, uma vez que têm carga negativa e atraem para si os minerais em crescimento, com isso inibindo o crescimento e o prosseguimento da mineralização, pois impedem a deposição de mais cristais de hidroxiapatita sobre a matriz óssea. Além disso, estimula a síntese da osteopontina, que também é uma inibidora da mineralização. E, por último, ao manter uma relação Pi/PPi adequada, inibe a ação da TNAP1 prevenindo sua destruição (a TNAP1 quebra o PPi em 2 Pi) e a destruição d osteopontina
  - Osteopontina (proteína não colagenosa da matriz): é uma proteína altamente fosforilada, que tem carga negativa e atrai os Pi para si, inibindo a fosforilação independente da ação da PPi. Ela também é degradada pela TNAP1. Sua síntes pelos osteoblastos e migração para a matriz é estimulada por altas concentrações de PPi no extracelular. Uma relação alta Pi/PPi inibe a síntese d osteopontina

- MEPE: gene importante na inibição da mineralização óssea.

A mineralização ocorre dentro dos osteoblastos. Ocorre acúmulo de fósforo inorgânico dentro de organelas dos osteoblastos, chamadas de vesículas da matriz, aderidas à membrana. Este fósforo é obtido da captação pelo sangue e da conversão de adenosina trifosfato (ATP) em adenosina difosfato (ADP) + Pi dentro da célula. Dentro dessas vesículas, o Pi se liga ao cálcio e forma cristais de hidroxiapatita. As vesículas se rompem e liberam esses cristais para a matriz extracelular do osso, que ficam entre as fibrilas do colágeno. Na matriz, esses cristais vão crescendo e se propagando.

O PPi é sintetizado no intracelular (síntese estimulada pela proteína NPP1) e migra para a matriz extracelular, onde vai inibir a ligação do cálcio e do fósforo para formação da hidroxiapatita. Essa migração para o extracelular é permitida pela ação do transportador ANKH. A degradação do PPi no extracelular é mediada pela enzima TNAP, que se encontra na membrana externa dos osteoblastos. Portanto, a ação da TNAP é muito importante para degradar o PPi, e com isso permitir maior formação de pirofosfato e mineralização do osso. Além disso, ao degradar o PPi, ela forma 2 Pi. Com isso, se mantém uma relação Pi/PPi adequada na matriz extracelular para permitir a mineralização da matriz óssea daquele local.

O pico de massa óssea (auge da mineralização) ocorre por volta dos 30 anos. Depois disso, começa a haver perda progressiva de massa óssea, principalmente de osso trabecular, que se acentua muito após a menopausa. Essa perda ocorre inicialmente no osso trabecular, havendo verticalização das traves ósseas, com perda das trabéculas horizontais e maior fragilidade. Na mulher, ocorre perda importante da conectividade das traves (com redução do número de trabéculas). No homem, ocorre afilamento das traves. Como a conectividade é muito mais importante do que a espessura individual de cada trave, esta diferença causa prejuízo da resistência do osso trabecular da mulher com relação à do homem, mesmo se a densidade mineral óssea (DMO) for exatamente a mesma, apenas pela alteração da microarquitetura. Além disso, no homem o endósteo é mais espesso (pela ação da testosterona, provavelmente), formando uma cortical mais espessa e, portanto, um osso mais resistente (o osso do homem tem diâmetro 40% maior do que o da mulher). A perda do osso cortical ocorre mais tardiamente, principalmente após os 60 anos, sendo essa perda mais precoce na mulher, quando comparada com o homem.

É importante que o indivíduo tenha atingido um bom pico de massa óssea, caso contrário o risco de fraturas futuras se torna maior. Deve-se sempre avaliar como foi o pico de massa óssea do paciente, incluindo principalmente dados sobre a puberdade, pois 25 a 50% do pico de massa óssea são acumulados durante o estirão puberal, estimulado pelo estrógeno nessa faixa de idade. Durante o estirão de crescimento, as fraturas são comuns, pois é uma fase em que está havendo muita síntese óssea, sendo o colágeno sintetizado muito mais rapidamente do que o tempo que leva para se completar a mineralização daquela matriz, de modo que durante o crescimento pode haver uma fase em que a cortical do osso fica um pouco mais fina e porosa, enquanto o osso está crescendo, antes de atingir ainda o seu diâmetro final. Por isso, antes de adquirir o pico da mineralização, o osso acaba se tornando um pouco mais frágil e mais suscetível às fraturas.

Efeitos da menopausa sobre o osso

Logo após a menopausa, ocorre inicialmente uma perda óssea muito importante, pois a falta do estrógeno (E2) causa maior remodelamento ósseo. O E2 é capaz de suprimir as unidades formadoras de osteoblastos e de osteoclastos, advindas da medula óssea. Na sua ausência, há um aumento importante da proliferação dessas células e, consequentemente, do número de unidades de remodelamento e da reabsorção, com aumento do remodelamento ósseo. Como a reabsorção está estimulada, também há maior formação óssea, afinal ambos estão acoplados, mas a formação ocorre em menor grau e sem acompanhar a velocidade da reabsorção. A queda brusca do E2 é, então, o principal fator para a perda de DMO na mulher após a menopausa.

Inicialmente, ocorre perda muito importante do osso trabecular e, nos anos seguintes, começa a perda de osso cortical. Depois de algum tempo, essa reabsorção óssea se estabiliza e passa a ocorrer em menor velocidade, isso porque, com o afilamento da cortical, o mecanostato dessa região passa a sentir mais facilmente os estímulos mecânicos sobre aquele osso e, assim, ocorre uma compensação, aumentando um pouco mais a formação óssea e reduzindo o balanço negativo de osso nessa situação (sendo esta a explicação mais aceita atualmente). Nessa fase inicial de grande perda de osso trabecular, tem-se um aumento importante de CTX e elevação mais discreta dos marcadores de formação.

Os efeitos da deficiência estrogênica são:

- Aumento no número de unidades de remodelação
- Aumento no número de precursores de osteoclastos e de osteoblastos
- Aumento na meia-vida dos osteoclastos [reduz o fator de transformação de crescimento beta (TGF-beta) e outras citocinas do osso que são importantes para ativar a apoptose de osteoclastos]
- Aumento da formação e ativação dos osteoclastos (por aumentar o RANKL e reduzi OPG)
- Redução do comprometimento das células progenitoras da medula óssea na linhagen osteoblástica
- Meia-vida menor de osteoblastos e de osteócitos (maior apoptose)
- Aumento do estresse oxidativo, com aumento dos radicais livres (E2 tem algum efeit antioxidante).

Aparentemente, a elevação do FSH também pode ter efeito negativo sobre o osso aumentando a atividade dos osteoclastos e o remodelamento. Talvez a redução da produção das inibinas A e B, que ocorre na menopausa, seja um fator prejudicial ao osso, pois estudos sugerem que as inibinas tenham ação supressiva sobre o desenvolvimento de osteoblastos e osteoclastos.

Mulheres pós-menopausa também mostram maior secreção de PTH, por uma hiperplasia de paratireoides que pode ocorrer nessa faixa etária. Algumas hipóteses para explicar essa hiperplasia seriam a deficiência de vitamina D (que é muito comum nessas mulheres) e a própria deficiência estrogênica, causando redução da absorção intestinal de cálcio e da reabsorção tubular renal de cálcio, tendendo a uma maior necessidade de PTH para manutenção da calcemia. Portanto, na menopausa começa a ocorrer um balanço negativo de cálcio no organismo (redução da absorção intestinal e aumento da calciúria), causando maior retirada de cálcio do osso.

No homem, a perda óssea está muito mais relacionada com a redução do estradiol biodisponível do que à redução da testosterona. O estrogênio determina 70% da perda de massa óssea, e a testosterona, os outros 30% que ocorrem no homem. No entanto, a testosterona tem uma importante ação em reduzir o risco de fratura por mecanismos não esqueléticos, como aumento de força muscular e redução do risco de quedas. Como o

homem geralmente não tem essa queda abrupta hormonal com o envelhecimento, geralmente não apresenta essa fase de perda de DMO trabecular muito rápida. A perda óssea no sexo masculino geralmente é em decorrência apenas do envelhecimento celular e ocorre na mesma velocidade que nas mulheres na faixa de idade mais tardia, muitos anos após a menopausa.

Efeito do envelhecimento sobre o osso

Com o envelhecimento, ocorre aumento da atividade da enzima 11-beta-hidroxiesteroide desidrogenase (11-beta-HSD) tipo 1, que converte a cortisona em cortisol dentro dos tecidos, aumentando o nível de cortisol dentro do osso. No osso, esse hormônio age sobre as conexinas, destruindo-as e levando, portanto, à morte de osteócitos, o que é um estímulo ao remodelamento local.

Ocorre também maior produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) pelo próprio envelhecimento celular. Essas ROS causam maior expressão da FOX (*forkhead box*), que consiste em uma família de fatores de transcrição que ajudam a combater o estresse oxidativo (por elevação da superóxido dismutase, SOD), mas que também competem com a betacatenina. Ao competir com a betacatenina, bloqueiam a inibição que ela exerce sobre a esclerostina, a qual continua inibindo a via WnT e, assim, reduzindo a formação de osteoblastos. Ou seja, o envelhecimento vai cursar com redução principalmente da formação óssea. Além disso, a FOX também causa ativação de enzimas que promovem a diferenciação das células progenitoras mesenquimais da medula óssea em células adiposas, em vez de osteoblastos, além de aumentar a apoptose de osteoblastos e de osteócitos.

O envelhecimento cursa ainda com aumento de *SIRT-1*, que é um gene relacionado com a redução da formação óssea e aumento da reabsorção.

Portanto, percebe-se que há fatores relacionados com perda de massa óssea que ocorrem no envelhecimento independentemente da privação hormonal. A partir dos 65 anos, começa a perda de osso cortical, sendo esta o motivo do aumento do risco de fraturas após essa faixa etária, já que a zona cortical dá mais resistência ao osso (a zona trabecular tem a maior área, mas a cortical tem maior massa óssea). Há reabsorção do endósteo do osso cortical e deposição de osso no perióteo. Desse modo, há aumento no diâmetro do osso em cerca de 15% com o envelhecimento (em

homens e mulheres), na tentativa de manter a resistência apesar da queda importante de DMO. A cortical se torna porótica, com menor densidade e menos resistente.

A qualidade do osso também piora muito com o envelhecimento. Pessoas com a mesma DMO têm risco de fratura bem maior se forem mais idosas. Não só pelas quedas mais frequentes (em parte decorrente de menor força muscular, diminuição da acuidade visual, maior risco de tonturas e vertigem), mas também pela qualidade da matriz óssea. O colágeno tipo 1, por exemplo, com o envelhecimento, se torna menos resistente e ocorre alteração na microarquitetura do osso, há mais microdanos, microfraturas e perda de osteócitos, o que reduz o reparo dos microdanos que ocorrem dentro da arquitetura do osso).

Alguns fatores que contribuem para perda de osso com o envelhecimento: déficit hormonal, excesso de síntese e de sensibilidade aos glicocorticoides, aumento da 11-beta-HSD1, menor reabsorção tubular renal de cálcio, menor absorção intestinal de cálcio, menor síntese renal de calcitriol, menor síntese cutânea de vitamina D, maior risco de hiperparatireoidismo secundário com hiperplasia de paratireoides, sarcopenia, menos força e menor atividade muscular, acúmulo de ROS e menos formação de osteoblastos.

Efeitos do diabetes sobre o osso

O diabetes melito descompensado causa aumento na formação de ROS. A hiperglicemia, a resistência à insulina e a dislipidemia aterogênica, com aumento de ácidos graxos livres (AGL), são causas de aumento de ROS no diabetes melito. Esse radicais ativam a formação de FOX, que, conforme explicado anteriormente, cursam com inibição da via WnT e redução da osteoblastogênese. Ocorre também maior atividade dos receptores ativados por proliferador de peroxissoma (PPARy), reduzindo a formação dos osteoblastos e aumentando a apoptose de osteoblastos e osteócitos. Ou seja, o diabetes melito acaba por reduzir a formação óssea, da mesma maneira que ocorre com o envelhecimento celular. As células mesenquimais da medula óssea passam a se comprometer então com a geração de células adiposas, em vez de gerarem osteoblastos.

No diabetes melito, portanto, geralmente ocorre uma osteoporose de baixa remodelação (redução de osteoblastos e osteócitos), em decorrência da grande

quantidade de ROS, com marcadores de formação (FAL, osteocalcina, P1NP geralmente baixos. Os compostos avançados de glicosilação (AGE), que estão aumentados no diabetes melito, podem se ligar às proteínas de matriz, como o colágeno, reduzindo também a sua qualidade e a sua resistência, de modo a piorar a qualidade do osso do diabetes melito, mesmo em vigência da mesma DMO.

O uso de agonistas do PPARy no DM, como a pioglitazona, pode também aumentar o recrutamento das células mesenquimais da medula óssea para originarem células adiposas, além de aumentarem a apoptose de osteoblastos e osteócitos, e serem, portanto, um fator de risco adicional para a redução da massa óssea no diabetes melito (a própria redução da betacatenina também já é um fator de estímulo aos PPARy). Os PPARy ativados também são inibidores da ação da betacatenina, constituindo um reforço positivo.

Efeito do uso de corticoide

Pacientes que iniciam uso de corticoides evoluem com grande aumento da reabsorção óssea, com queda importante da DMO nos seis primeiros meses de uso da medicação. Isso decorre do aumento da meia-vida dos osteoclastos. Posteriormente, tem-se perda menor, mais lenta e progressiva, em função de *menor formação óssea*. Inicialmente, então, ocorre um aumento do CTX (demonstrando maior reabsorção), seguido de uma redução dos marcadores de formação óssea.

Com o uso de corticoides ocorre importante fragilidade óssea independente da DMO, dependente de mudanças microestruturais, como a morte de osteócitos (corticoides destroem as conexinas), que pode cursar com fraturas no primeiro ano de uso da medicação, mesmo com DMO razoável (por piora na qualidade do osso, uma vez que a morte dos osteócitos aumenta a fragilidade do osso). Quando a perda de massa óssea se estabiliza e se torna mais lenta, o risco de fratura se torna mais compatível com a DMO.

No início, a perda de DMO chega a 6 a 12% no primeiro ano, e depois se estabiliza em cerca de 3% ao ano. Como 75% das fraturas ocorrem nos primeiros 3 meses de tratamento, antes mesmo de ocorrer queda da DMO, fica claro que há uma fragilidade óssea muito importante nessa fase, independentemente da DMO, e provavelmente em

decorrência da grande quantidade de apoptose de osteócitos, reduzindo muito a resistência do osso.

A principal ação dos glicocorticoides no osso é a inibição sobre a replicação, a diferenciação e o funcionamento dos osteoblastos e osteócitos. Além disso, aumentam também a apoptose dessas células (via desarranjo das integrinas e conexinas dos osteócitos, redução da angiogênese e da hidratação no osso). As células precursoras mesenquimais da medula óssea são desviadas para produção de células adiposas. Ocorre também, em menor proporção, maior osteoclastogênese (há aumento de RANKl e redução de OPG, estendendo a meia-vida dos osteoclastos), estimulando, portanto, um pouco a reabsorção. Os glicocorticoides, então, agem reduzindo a formação óssea em primeira instância. É um osso de baixa remodelação, sendo a redução da formação mais importante do que o aumento da reabsorção. Os marcadores de *turnover* ósseo geralmente não estão tão aumentados.

Os corticoides reduzem o fluxo sanguíneo no osso, diminuindo a hidratação (geralmente 25% do osso é composto por água, o que é muito importante para que esse tenha resistência elástica e resiliência), a qualidade, a oxigenação e a chegada de células mesenquimais precursoras de osteoblastos e de osteoclastos para recompor os locais de microfraturas.

Além disso, o corticoide reduz a absorção intestinal de cálcio e fósforo e piora a força muscular (sarcopenia). Para se avaliar sarcopenia, pode-se solicitar densitometria de corpo inteiro e avaliar a massa magra (músculo) dos quatro membros dividida pela altura ao quadrado, sendo considerada sarcopenia quando for inferior a 5 em mulheres ou menor que 7 para homens.

Há grande suscetibilidade individual quanto aos efeitos de uma mesma dose de corticoide sobre o osso de pessoas diferentes, conforme a atividade da 11-beta-HSD1 de cada pessoa (em idosos, a atividade é maior).

Apesar de os bisfosfonatos atuarem principalmente na inibição dos osteoclastos, que não são os principais causadores da osteoporose com o uso de corticoides, eles reduzem o risco de fratura nesses casos, provavelmente por terem ação direta também nos osteócitos, protegendo suas conexinas e evitando sua apoptose. Seu uso deve ser indicado considerando-se o tempo e a dose programada de uso de corticoides, a doença de base do paciente, as condições ósseas atuais e outros fatores de risco. Caso se opte

pelo uso de bisfosfonato para profilaxia, ele deve ser mantido enquanto o corticoide for usado, sem pausas. O uso de PTH recombinante seria o mais indicado nesses casos, já que age de maneira anabólica, aumentando a osteoblastogênese e, portanto, a formação óssea, que é o principal problema ósseo nos usuários de corticoide. O maior fator limitante é o alto custo atual deste tipo de medicamento.

Sugestões de leitura

Bonewald LF. The amazing osteocyte. *J Bone Miner Res.* 2011;26(2):229-38.

Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature.* 2003;423:337-42.

Eriksen Ef. Cellular mechanisms of bone remodeling. *Rev Endocr Metab Disord.* 2010;11(4):219-27.

Kostenuik PJ, Shalhoub V. Osteoprotegerin: a physiological and pharmacological inhibitor of bone resorption. *Curr Pharm Des.* 2001;7:613-35.

Lian JB, Stein GS. The cells of bone. In: Seibel MJ, Robins SP, Bilezikian JP. *Dynamics of bone and cartilage metabolism.* San Diego: Academic Press, 2006. p. 221-58.

Orwoll ES. Toward an expanded understanding of the role of the periosteum in skeletal health. *J Bone Miner Res* 2003;18:949-54.

Pagani F, Francucci CM, Moro L. Markers of bone turnover: biochemical and clinical perspectives. *J Endocrinol Invest.* 2005;28(10 suppl.):8-13.

28

Osteoporose

Definição

A osteoporose é uma doença osteometabólica muito prevalente, que cursa com redução da massa óssea (com T-escore inferior a –2,5) e desorganização da microestrutura do osso (má qualidade vista na histomorfometria), causando redução da resistência do osso e maior fragilidade óssea e aumentando o risco de fraturas.

Diagnóstico densitométrico

Para homens e mulheres com mais de 50 anos ou mulheres pós-menopausa: usa-se o T-escore, que compara a pessoa com um banco de dados de uma população de mulheres jovens caucasianas durante o pico de massa óssea, entre 20 e 29 anos:

- T-escore ≤ –2,5: osteoporose
- T-escore < –1: osteopenia
- T-escore ≥ –1: normal.

Para homens e mulheres com menos de 50 anos e em pré-menopausa: usa-se o Z-escore, que compara a pessoa com um banco de dados de pessoas de mesmo sexo e idade do paciente. Neste caso, não se fala em osteoporose, mas sim em baixa massa óssea:

- Z-escore ≤ –2: baixa massa óssea
- Z-escore > –2: normal.

Outros achados que também indicam a presença de osteoporose: fraturas de fragilidade (diagnóstico de osteoporose estabelecida, independentemente da densidade mineral óssea (DMO), mesmo que o T-escore seja maior que –2,5) e presença de

verticalização do osso trabecular das vértebras vista na radiografia. Fratura de fragilidade é aquela que ocorre espontaneamente ou por resultado de trauma mínimo que não provocaria fratura normalmente (p. ex., queda da própria altura). Ocorre principalmente em coluna vertebral, colo de fêmur, rádio distal e úmero, mas outros ossos também podem ser acometidos.

Para a população idosa, prefere-se a avaliação do fêmur proximal, por ser mais preditiva de fratura de colo do fêmur do que a avaliação da coluna lombar (a DMO de cada local prediz melhor o risco de fratura daquele local especificamente), além de ser muito comum a presença de artrose e artrite de coluna, atrapalhando a avaliação desse local nos idosos. No entanto, a coluna é o local que geralmente mais responde ao tratamento estabelecido (por ser composta principalmente de osso trabecular, no qual os bisfosfonatos se ligam com maior facilidade).

Anamnese do paciente

- Avalia-se como foi o pico de massa óssea:
  - Ingestão de cálcio na infância e na adolescência
  - Exposição solar na época
  - Atividade física na época
  - Cor da pele
  - Peso e crescimento na época (se atingiu a estatura-alvo)
  - Idade da menarca
  - História familiar de osteoporose (é o fator mais importante, pois 70% da massa óssea é determinada geneticamente)
- Avalia-se na atualidade: ingesta de cálcio e de sal, exposição solar, atividade física índice de massa corporal (IMC), perda de peso recente, cor da pele
- Idade da menopausa, se a paciente se submeteu à terapia de reposição hormonal e po quanto tempo
- Outros fatores de risco:
  - Tabagismo (efeito antiestrogênico, pois aumenta a metabolização do estradiol, além de causar menopausa precoce)
  - Etilismo

- Uso de corticoides, anticonvulsivantes, anticoagulantes, quimioterápicos, inibidores de aromatase ou análogos de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH):
        - Corticoterapia por > 3 meses aumenta em 7 vezes o risco de fratura de quadr e 17 vezes o risco de fratura de coluna
    - Doenças sistêmicas: doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doenças inflamatórias intestinais, doenças disabsortivas, cirurgia bariátrica ou ressecção intestinal, artrite reumatoide, lúpus, insuficiência renal crônica, hepatopatias, transplantados, acidose metabólica, hemocromatose, fibrose cística, insuficiência adrenal, diabetes, tireoidopatias, hiperparatireoidismo, hipogonadismo – síndromes de Turner, de Klinefelter, pan-hipopituitarismo, anorexia nervosa, hiperprolactinemia, síndrome de Cushing, acromegalia etc.
    - Imobilização prolongada
- História pessoal de fraturas de fragilidade após os 40 anos (colo de fêmur, coluna torácica ou lombar, antebraço e úmero). Atenção: fraturas traumáticas e fraturas na infância não indicam se tratar de paciente com osteoporose, por isso devem ser consideradas apenas as fraturas de fragilidade. Considera-se que o osso durante o período de crescimento tem maior fragilidade e predisposição a fraturas, pois está crescendo e sendo mineralizado, e como a mineralização do osteoide formado leva 3 meses para acontecer, nesse intervalo o osso não está suficientemente mineralizado e por isso se encontra mais frágil. A presença de história pessoal de fratura de fragilidade aumenta o risco de nova fratura em 2 a 8 vezes, sendo este o principal fator de risco para fratura, independentemente da DMO
- História de perda estatural > 3 cm (medir a altura nas consultas para avaliar se ainda está havendo perdas)
- História familiar de osteoporose
- História familiar de fratura de quadril (aumenta o risco relativo de fratura em 1,2 a 2
- Avaliar risco de quedas:
    - Acuidade visual
    - Equilíbrio, tonturas
    - Deambulação, características da marcha, necessidade de apoio, incoordenação motora, abasia, assimetria corporal, neuropatias, miopatias, sequelas motoras

de acidente vascular cerebral (AVC), fraqueza muscular

- Quedas recentes (os geriatras consideram que uma queda a cada 6 meses é aceitável; mais que isso deve ser considerado como fator de risco adicional)
- Uso de medicações que possam causar sedação, tonturas ou hipotensão postural (diuréticos, benzodiazepínicos, sedativos, ansiolíticos)
- Incontinência urinária
- Deficiência de vitamina D.

Fatores que aumentam o risco de fraturas

Estresse mecânico. O mecanismo da queda (altura, direção, magnitude, carga) é um importante fator determinante do risco de fratura. Uma queda lateral traz maior risco de fraturar o fêmur do que uma queda para frente ou para trás, por exemplo. Principalmente se o paciente não tiver coxim gorduroso suficiente para amortecer a queda.

Resistência do osso. Depende do seu tamanho, comprimento, diâmetro, forma, arquitetura, quantidade de mineral, qualidade da matriz e composição da matriz. O comprimento do eixo do colo do fêmur é muito importante para determinar o risco de fratura do colo. Quanto mais comprido, maior o risco, e valores acima de 12 cm de comprimento são considerados fatores de risco. Já o diâmetro do colo do fêmur é fator protetor. Quanto maior o diâmetro, maior a resistência do osso (com a idade, aumenta-se o diâmetro dos ossos como uma tentativa de manter a resistência, já que caem a DMO e a espessura cortical). Quanto mais espessa a cortical, mais a resistência se elevará à quarta potência. Uma fratura vertebral ocorre com maior risco em mulheres de tamanho menor, pois estas têm menor área vertebral, e assim o impacto sobre a vértebra será maior, já que a área é menor, causando maior risco de fratura. Já a fratura de colo de fêmur ocorre mais em mulheres de tamanho maior, que têm o colo do fêmur mais longo.

Qualidade do osso. Microarquitetura do osso, direção e conectividade entre as trabéculas, número de trabéculas, espessura, distância entre elas, qualidade do colágeno e da matriz, propriedades dos materiais constituintes. A conectividade entre as trabéculas é mais importante que o diâmetro de cada uma delas, e é importante que elas estejam em várias direções, e não apenas verticalizadas, o que aumenta o risco de

fratura. As trabéculas horizontais são muito importantes para manter a resistência. A verticalização das trabéculas vistas na radiografia é um sinal de osteoporose.

Quantidade de mineral no osso. Avaliada pela DMO. O risco de fratura dobra para cada desvio padrão que se perde na DMO, em média.

Idade. Acima de 65 anos em mulheres e mais de 70 anos em homens. O risco de fratura aumenta muito após os 65 anos, por isso os bisfosfonatos acabam sendo muito mais indicados na população nessa faixa etária. Pacientes mais novos têm o risco de fratura menor, mesmo com a mesma DMO. Cada envelhecimento de 10 anos acima dos 50 anos causa incremento no risco de fraturas equivalente a uma perda de 1 ponto no T-escore (ou seja, o risco de fraturas fica duas vezes maior).

Sexo feminino. Mulheres têm maior risco que homens.

Corticoterapia sistêmica. Em dose equivalente ou maior que prednisona 5 mg/dia durante pelo menos 3 meses causa aumento no risco de fratura independente da DMO.

FRAX

O FRAX é um escore que indica o risco de fratura de colo de fêmur e o risco de fratura osteoporótica maior (coluna, quadril, antebraço ou úmero) nos próximos 10 anos, em pessoa *fora de tratamento*. Esse escore leva em consideração: país, idade, sexo, peso, altura, antecedente pessoal de fratura, antecedente de fratura de quadril em parente em primeiro grau, tabagismo atual, uso de glicocorticoides, presença de artrite reumatoide, osteoporose de causa secundária (DPOC, hipogonadismo não tratado, imobilidade prolongada, transplantados, diabetes tipo 1, hipertireoidismo, doenças intestinais, cirrose), etilismo, sendo opcional colocar ou não o valor da *DMO do colo do fêmur* para o cálculo do risco. O FRAX não considera o risco de quedas. Já há o FRAX com dados da população brasileira, disponível em: http://www.shef.ac.uk/FRAX/.

Um risco de fratura maior osteoporótica maior que 20% ou risco de fratura de quadril maior que 3% em 10 anos pelo FRAX é considerado um alto risco de fraturas, e em alguns países, como nos EUA, indica-se o uso de bisfosfonatos com base no valor desse escore. Na Europa e no Brasil, a tendência é considerar a presença de outros fatores de risco, além do resultado do FRAX para avaliar se será indicado ou não o uso de bisfosfonatos.

Exames complementares

- Hemograma, velocidade de hemossedimentação (VHS)
- Perfil do cálcio completo (cálcio total e iônico, fósforo, calciúria 24 h, magnésio)
- Albumina
- Vitamina D, paratormônio (PTH)
- Função renal e hepática [creatinina, ureia, transaminase oxaloacética (TGO) ou aspartato aminotransferase (AST), transaminase glutâmico-pirúvica (TGP) ou alanina aminotransferase (ALT)]
- Fosfatase alcalina (FAL) para diagnóstico diferencial com osteomalacia – se a FAL estiver alta, dosam-se também bilirrubinas e gamaglutamil transferase (GGT) para avaliar se pode ser fração hepática da FAL, que geralmente corresponde a 70% de toda a FAL dosada
- Hormônio tireoestimulante (TSH), tiroxina livre (T4l)
- Testosterona total, hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo-estimulante (FSH) para todo homem com osteoporose (em casos de hipogonadismo, indica-se a reposição)
- Eletroforese de proteínas, para excluir mieloma múltiplo, que pode se confundir com osteoporose. Não é um exame obrigatório para todos os casos, mas deve ser considerado
- Marcadores de *turnover* ósseo: não são exames obrigatórios, mas ajudam a avaliar como está o remodelamento ósseo e qual é o tipo de medicamento mais indicado em cada caso. Marcadores de reabsorção elevados aumentam em 2 vezes o risco de fraturas
- Radiografia de coluna torácica e lombar: deve-se avaliar se há alguma fratura por achatamento vertebral, caracterizada pela redução de mais de 20% na altura da vértebra, quando comparada à altura de uma vértebra sadia adjacente, podendo ser na parte anterior, média ou posterior da vértebra. Obs.: fraturas cervicais não caracterizam fraturas por fragilidade
- Outros exames (avalia-se caso a caso): cortisol, prolactina, antiendomísio etc. Avaliam-se outras doenças suspeitas, conforme queixas clínicas e avaliação física do paciente.

As causas secundárias são responsáveis por 40% dos casos de osteoporose em homens e por 20% em mulheres. Elas incluem doenças genéticas, osteogênese imperfeita, hipogonadismo não tratado, síndrome de Turner ou Klinefelter, hipertireoidismo, síndrome de Cushing, prolactinoma, acromegalia (apenas nos casos associados a hipogonadismo pelo efeito compressivo hipofisário, caso contrário a acromegalia é protetora, porque aumenta o fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 [IGF-1], que tem efeito positivo sobre o osso), insuficiência adrenal, hiperparatireoidismo, doenças disabsortivas, anorexia nervosa, deficiências nutricionais, hepatopatias, nefropatias, diabetes [pelo mecanismo do envelhecimento, além de aumentar as espécies reativas de oxigênio e assim aumentar FOX (*forkhead box*), que compete com a betacatenina, reduzindo a inibição sobre a esclerostina e a formação óssea], hipercalciúria idiopática, medicamentos, como corticoides e anticonvulsivantes, tabagismo, etilismo, imobilidade, artrite reumatoide, DPOC e doenças inflamatórias crônicas.

Ainda que a dosagem dos marcadores de *turnover* ósseo ajude muito na estratificação de risco de fraturas, escolha do tratamento, quantificação da aderência e de resposta ao tratamento da osteoporose, na prática, até hoje ainda não existem comprovações científicas em estudos que realmente indiquem que essa dosagem é necessária, e muito menos com que periodicidade ela deve ser repetida. E ainda não se recomenda que o tipo de tratamento escolhido seja baseado no resultado desses marcadores, uma vez que os estudos têm mostrado bons resultados com o tratamento da osteoporose independentemente dos valores basais desses marcadores. Portanto, apesar de na prática já serem bastante realizados, a rigor eles ainda não tiveram o seu real papel estabelecido até o momento.

Tratamento

O tratamento da osteoporose não é consensual, devendo-se avaliar, caso a caso, quais pacientes se beneficiarão das medicações. Geralmente, para todos os pacientes deve-se otimizar a ingesta de cálcio e o nível sérico da vitamina D, orientar atividade física de resistência, se possível (caso contrário, pode-se tentar fisioterapia, hidroginástica, *tai chi chuan*, ou outros tipos de atividade física mais leves e com menos impacto caso o paciente não tenha a capacidade de realizar atividade física de impacto como a

musculação), desaconselhar tabagismo, etilismo e fatores de risco adicionais, orientar medidas para redução do risco de quedas. Para pacientes selecionados, deve-se também indicar terapias antirreabsortivas ou que estimulam a formação óssea, como detalhado mais adiante.

Cálcio

A ingestão de cálcio deve ser idealmente via alimentar. Em caso de contraindicação, como hiperfosfatemia, ou o paciente não possa ou não consiga ingerir leite e derivados suficientes por algum motivo, como alergias ou intolerâncias, deve-se suplementar a dieta com comprimidos de cálcio. A suplementação deve ser sempre acompanhada com dosagens de cálcio sérico, PTH e calciúria de 24 h. A calciúria ajuda a monitorar se a ingesta está suficiente ou até excessiva. O ideal é manter a calciúria em 2 a 4 mg de calciúria/kg/dia, devendo ser < 200 mg/24 h para pacientes com histórico de nefrolitíase por cálculos de cálcio. Orienta-se também uma dieta hipossódica para evitar perda renal do cálcio. A ingesta recomendada diária de cálcio é:

- 1.300 mg/dia entre 9 e 18 anos, em gravidez e lactação
- 1.000 mg/dia adultos até 70 anos
- 1.200 mg/dia mulheres pós-menopausa (> 50 anos) e idosos > 70 anos.

As opções para suplementação de cálcio são:

- Carbonato de cálcio – 40% de cálcio elementar (1.250 mg de carbonato de cálcio tê 500 mg de cálcio elementar): essa forma de suplemento depende da acidez gástrica para absorção, portanto deve ser ingerido na hora das refeições. Nosso organismo só absorve no máximo 1 g de cálcio elementar por refeição, portanto não se deve ofertar mais que isso em uma só administração. Sempre se deve preferir iniciar a suplementação no jantar, pois a reabsorção óssea costuma ser maior à noite, quando o PTH é um pouco mais elevado. Se necessário, deve ser associada ao almoço e por último, ao café da manhã, pois é a hora em que geralmente já há alguma ingestão de cálcio na forma de leite ou derivados. Apresentações comerciais: oral (Oscal, Caltrate, Calcitran®), mastigáveis (Calsan, Caldê, Inellare®), efervescentes (Caltrate®), em pó (sachês ou manipulação)
- Citrato de cálcio – 21% de cálcio elementar (950 mg = 200 mg de cálcio elementar)

não depende da acidez para absorção, por isso pode ser tomado a qualquer horário do dia, independente das refeições. É um pouco mais caro. Apresentação comercial: miocalven (cada sachê de 4 g tem 500 mg de cálcio elementar)

- Lactobionato + gliconato de cálcio (efervescente): também não depende da acidez gástrica para absorção, portanto pode ser ingerido a qualquer momento do dia. Sua absorção intestinal é melhor que a do carbonato e pior que a do citrato de cálcio. Apresentação comercial: Calcium Sandoz F® (500 mg de cálcio elementar por comprimido ou sachê) e Calcium Sandoz FF® (1.000 mg de cálcio elementar por comprimido ou sachê).

Vitamina D

Deve-se manter a vitamina D com nível sérico maior que 30 ng/mℓ. Se já houver exposição solar suficiente do paciente, pode não ser necessária a sua suplementação. Na maioria das pessoas essa reposição é necessária. Teoricamente, a dose de 800 unidades internacionais (UI)/dia pode ser prescrita para qualquer pessoa mesmo sem dosagem prévia do nível sérico de vitamina D, pois a necessidade diária basal costuma ser entre 800 e 1.000 UI. Reposições maiores precisam ser baseadas no nível sérico. Geralmente, a reposição é feita com 1.000 a 2.000 UI/dia. Em casos em que o nível sérico é muito baixo ou o paciente já esteja cursando com hiperparatireoidismo secundário à deficiência de vitamina D, pode-se repor doses maiores como 25 a 50 mil UI/semana por 4 a 8 semanas, com reavaliação após 3 meses de reposição. Após atingir o alvo, mantém-se uma dose de manutenção de 800 a 1.000 UI/dia. As formas de apresentação são:

- Gotas (Addera D3®, Depura®, outros nomes comerciais)
- Comprimidos (Addera®, comprimidos de 1.000 UI, 7.000 e 50.000 UI; Doss®, comprimidos de 1.000 UI; entre várias outras marcas disponíveis no mercado atualmente)
- Comprimidos manipulados.

Bisfosfonatos

A introdução ou não do bisfosfonato deve ser avaliada caso a caso. Os americanos indicam bisfosfonato para qualquer pessoa com T-escore ≤ –2,5 ou FRAX > 3% em

colo de fêmur ou > 20% de fratura osteoporótica maior. Já os europeus e canadenses avaliam caso a caso, como deve-se fazer aqui no Brasil, conforme o risco de fratura de cada indivíduo nas circunstâncias atuais.

Antes de iniciar o uso de bisfosfonato, deve-se sempre normalizar a vitamina D, pois sua deficiência pode causar aumento de PTH, que, por sua vez, vai atrapalhar a ação do bisfosfonato.

A absorção dos bisfosfonatos é muito pequena (< 1%). Ocorre em todo o intestino, mas principalmente na sua porção proximal. A absorção se torna parcialmente comprometida em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica. Para otimizar essa pequena absorção, a medicação deve ser ingerida sempre em jejum, com água, e 30 a 60 min antes de se alimentar e de tomar outros medicamentos. Após ingerir o medicamento, o paciente deve permanecer em posição ortostática por, pelo menos, 30 min para evitar refluxo e lesão esofágica.

Após serem absorvidos, os bisfosfonatos vão para a circulação e se ligam no osso, onde têm bastante tropismo. Eles se ligam nos cristais de hidroxiapatita da superfície óssea, particularmente nas regiões onde estiver havendo remodelamento ósseo ativo. As regiões do osso mais vascularizadas são a zona trabecular, pois é onde há maior área e maior quantidade de vasos. Por isso, eles chegam primeiro, e principalmente, na zona trabecular e se distribuem em menor quantidade para a zona cortical.

Em média, 1/3 a 2/3 da dose absorvida do bisfosfonato fica ligada ao osso, sendo o restante eliminado inalterado na urina nas próximas horas após a sua administração. O grau de retenção do bisfosfonato no esqueleto dependerá do grau de *turnover* ósseo naquele momento (maior fixação no osso com remodelamento mais aumentado) e da afinidade do bisfosfonato pelo cristal de hidroxiapatita. Geralmente, fica ligado no osso por muitos meses/anos, mesmo depois que o tratamento foi suspenso, garantindo ainda um efeito antifratura por, pelo menos, 1 a 2 anos após a suspensão do medicamento (ou por tempo até maior, se a afinidade do bisfosfonato pelo osso for muito grande).

Quando está havendo reabsorção óssea, o pH do osso naquele local fica mais ácido, e isso faz com que o bisfosfonato se dissocie do cristal de hidroxiapatita e se dissolva na matriz. Então ele é endocitado pelo osteoclasto junto com o resto da matriz, e segue até o citoplasma do osteoclasto, de onde se direciona para os peroxissomos, nos quais exercerá sua ação (no meio intracelular).

A molécula dos bisfosfonatos é composta por um carbono ligado a dois fosfatos e a dois radicais (R1 e R2). O radical R1 determina a afinidade do bisfosfonato pelo osso (a força de ligação entre eles). Essa afinidade depende também do potencial zeta, que é a capacidade do medicamento de ficar como um dipolo. Esse potencial é determinado pela carga elétrica de ambos radicais. A superfície óssea tem carga positiva e o bisfosfonato, carga negativa na região fosfato e carga positiva nos radicais. Se ele conseguir ficar como um dipolo, com uma extremidade negativa (para se ligar no osso), e outra extremidade bastante positiva (para atrair a ligação de novas moléculas de bisfosfonato e conseguir saturar bem o osso), então terá um alto potencial zeta e uma grande afinidade pelo osso. O risendronato é o bisfosfonato com menor carga positiva, por isso tem menor potencial zeta e se liga menos no osso, enquanto o alendronato, o ibandronato e o zoledronato têm carga bastante positiva, portanto um potencial zeta elevado e capacidade de ligar mais moléculas no osso. Por esse motivo, o alendronato pode ser usado em dose equivalente à do risendronato mesmo sendo menos potente, por ter um potencial zeta bem maior.

O radical R1 determina também a afinidade do bisfosfonato para cada região do osso (trabecular ou cortical). Geralmente, todos os bisfosfonatos se ligam bem à região trabecular, pois é a região inicial onde esses medicamentos chegam. Mas nem todos têm a capacidade de, a partir daí, migrar e se fixar no osso cortical (p.ex., o ibandronato não se liga bem ao osso cortical e, por isso, não protege contra fratura de colo de fêmur).

O radical R2 vai determinar a potência dos bisfosfonatos em inibir a enzima do osteoclasto. Eles entram na via do mevalonato, que é a via de síntese do colesterol, e inibem a enzima farnesil pirofosfato sintase (FPPS), dos peroxissomos dos osteoclastos, e desse modo deixam de produzir metabólitos importantes para o funcionamento dos osteoclastos, causando acúmulo de precursores que culminam em apoptose dessas células. Ou seja, ocorre redução da atividade de reabsorção do osso e aceleração da apoptose dos osteoclastos. Agem também sobre os osteócitos, protegendo as conexinas entre os axônios dos osteócitos, evitando assim a apoptose de osteócitos (pequeno efeito anabólico). No entanto, esse efeito protetor de osteócitos é independente da potência da inibição da FPPS e também da ação antiosteoclástica. É uma via que precisa ser estudada melhor. Por essa razão, os bisfosfonatos funcionam

tanto em osteoporose de alta remodelação quanto de baixa remodelação (neste último caso, a resposta costuma ser menor, mas ela também ocorre, a exemplo do que se dá na osteoporose causada pelo uso de corticoides, que geralmente é de baixa remodelação e responde muito bem a esses medicamentos, provavelmente pela ação destes sobre os osteócitos).

Sabe-se que o uso de bisfosfonato anterior ou concomitante ao início do uso de PTH recombinante atrapalha um pouco o efeito anabolizante do PTH, já que dificulta o remodelamento. Portanto, não parece ser uma boa opção de associação de tratamento.

Assim, com base nos diferentes graus de afinidade com o osso, potencial zeta e potência na inibição da FPPS, os bisfosfonatos podem ter algumas diferenças clínicas entre si: rapidez no tempo de ação para conferir proteção antifratura, locais de proteção antifratura (apenas vertebral ou vertebral e femoral), duração do efeito, tempo de proteção após descontinuidade do tratamento, posologia, via de administração e alguns efeitos colaterais.

Todos os bisfosfonatos são eliminados de forma intacta por via renal (não são metabolizados no organismo), e pode haver toxicidade renal após administração por via intravenosa (IV) rápida (em < 15 min). Seu uso não é recomendado se a *clearance* de creatinina (ClCr) for < 30 a 35 mℓ/min, por falta de evidência clínica nessa população.

Apresentações comerciais dos bisfosfonatos

- Alendronato (Fosamax®): aprovado em 1995. Posologia diária (10 mg) ou semanal (mg). Comprovou reduzir todos os tipos de fratura (vertebral, não vertebral e colo de fêmur). Aprovado para ambos os sexos, para profilaxia (metade da dose) e tratamento (dose plena) e para osteoporose por corticoides. Mostrou redução de fratura após 1 ano de uso
- Ibandronato (Bonviva®): aprovado em 2005. Posologia diária (2,5 mg), mensal (150 mg) ou IV trimestral (3 mg IV a cada 3 meses). Não protege contra fratura de colo de fêmur. Aprovado apenas para mulheres pós-menopausa (que têm maior perda em osso trabecular, no qual o medicamento atua), para profilaxia ou tratamento. Não aprovado para homens nem para osteoporose por glicocorticoides. Conferiu proteção contra fratura após 1,5 ano de uso

- Risendronato (Actonel®): aprovado em 2000. Posologia diária (5 mg), semanal (35 mg) ou mensal (150 mg). Confere proteção contra qualquer tipo de fratura. Liberado também para homens e mulheres, para prevenção e tratamento, inclusive de osteoporose por glicocorticoide. Mostrou proteção já aos 6 meses de uso
- Pamidronato: ainda não aprovado formalmente para tratamento de osteoporose, mas prática já utilizado algumas vezes. Disponível apenas IV. Dose de 60 a 90 mg IV a cada 3 meses. Apesar de ser usado em várias doenças osteometabólicas de crianças e de adultos, ainda não foi realizado um grande estudo com poder suficiente para provar a eficácia desse medicamento no tratamento da osteoporose e, por isso, ainda não foi formalmente aprovado para esse fim
- Zoledronato (Aclasta®): aprovado para osteoporose em 2007. Disponível apenas IV Dose de 5 mg IV anual, infusão em 15 min, diluído em 100 mℓ de soro fisiológico. Protege contra todos os tipos de fratura. Aprovado para tratamento (5 mg anual) ou prevenção (5 mg a cada 2 anos), para ambos os sexos, e para quem vai usar glicocorticoides por pelo menos 12 meses. Redução comprovada de fratura já aos 6 meses de uso.

Ranking de afinidade ao osso

Zoledronato > Pamidronato > Alendronato > Ibandronato > Risendronato

Quanto maior a afinidade, maior será a força com que o bisfosfonato se ligará ao osso trabecular e maior a dificuldade com que chegará no osso cortical, distribuindo-se menos na profundidade do osso. Por outro lado, quanto maior a afinidade, mais tempo ele permanecerá no osso depois de interrompido o tratamento (e, portanto, as doses podem ser mais espaçadas).

Ranking de potência dos bisfosfonatos na inibição enzimática dos osteoclastos

Zoledronato > Risendronato > Ibandronato > Alendronato > Pamidronato

Efeitos colaterais dos bisfosfonatos

- Intolerância de trato gastrintestinal (dispepsia, epigastralgia, esofagite, refluxo, úlce gástrica). São as queixas mais comuns. Deve-se ficar em posição ortostática por 30

a 60 min após a ingestão oral da medicação. Se necessário, pode-se associar inibidores de bomba de prótons para reduzir esse tipo de sintomatologia, mas sempre em horários diferentes de uso para não inibir a absorção do bisfosfonato. Pacientes com esofagite na endoscopia digestiva alta (EDA), mas sem repercussão clínica, podem continuar o medicamento. No entanto, a terapia deve ser suspensa, se houver sintomatologia. Não há comprovação científica se o uso de bisfosfonato aumenta ou não o risco de câncer de esôfago, mas apenas de esofagite

- Mialgias, artralgias, mal-estar. Este efeito é dose-dependente e geralmente melhora quando se faz uso de posologia diária em detrimento da semanal ou mensal
- Cefaleia
- Necrose asséptica de mandíbula: muito rara, mas muito grave. É definida por uma ár de osso exposto na região maxilofacial que não cicatriza após 8 semanas, em paciente em uso de bisfosfonato, que não tenha sido submetido à radioterapia nessa região. Ocorre principalmente após extração dentária ou procedimento odontológico mais invasivo, em pacientes com condições odontológicas precárias. Essa complicação é mais frequente em pacientes oncológicos em uso de bisfosfonato IV em dose alta (> 10 vezes a dose usada para tratamento habitual de osteoporose) para metástases ósseas ou para tratamento de hipercalcemia da malignidade. A necrose asséptica de mandíbula ocorre muito raramente em pacientes que fazem uso de bisfosfonatos via oral e nas doses utilizadas para tratamento de osteoporose. O ideal é que os pacientes façam tratamento dentário para ter certeza que estão com os dentes em boas condições antes de iniciarem o uso de bisfosfonatos em altas doses. Se for necessário fazer um implante, cirurgia dentária ou algum procedimento mais invasivo dentário, o ideal é que este seja realizado antes de iniciar o tratamento com bisfosfonato, e aguardar pelo menos 6 meses para introduzir a medicação
- Fibrilação atrial (FA): há alguns casos descritos de FA após bisfosfonato IV, mas ainda não há comprovação de que realmente a FA seja um efeito colateral relacionado com o uso dessas medicações. Não se observou aumento de mortalidade e não foram descritos casos de FA com o medicamento por via oral. Até o momento não há nenhuma contraindicação para o uso de bisfosfonato em pacientes de risco para FA, até que a Food and Drug Administration (FDA) possa concluir se realmente há ou não esse aumento de risco

- Reação de fase aguda, *flu-like*: pode acontecer após uso dos bisfosfonatos IV, principalmente após a primeira dose. Ocorrem mialgia, coriza, febre, cefaleia, mal-estar, dor óssea difusa e fraqueza. A prevenção pode ser feita com dipirona ou paracetamol nos dias precedentes e após a infusão. Ocorrem pela liberação de citocinas inflamatórias [interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa)] estimuladas pelo zoledronato
- Teratogenicidade: a paciente não deve engravidar por até 1 ano após a interrupção d tratamento
- Irite, uveíte, esclerite, perisclerite (acometimento ocular – principalmente após uso I
- Toxicidade renal, se a administração IV for rápida (a administração deve ser efetuac em, no mínimo, 15 min). Esta toxicidade é transitória, com retorno da função renal basal posteriormente
- Hipocalcemia leve se a administração IV for rápida
- Fraturas atípicas: fraturas de insuficiência, provavelmente causadas pelo excesso de supressão do *turnover* ósseo que ocorre em pacientes com uso crônico prolongado de bisfosfonatos. O resultado é uma matriz óssea de qualidade ruim, com acúmulo de microfraturas que não foram remodeladas, aumentando a fragilidade do osso. Há alguns relatos de caso desse tipo de fratura em pacientes usuários de bisfosfonato por mais de 10 anos, com fraturas subtrocantéricas e diafisárias em fêmur, muitas vezes bilaterais. Mas ainda não há comprovação de causalidade entre esses casos, apenas de associação (não necessariamente causal até o momento). Geralmente, as fraturas são precedidas de pródromos, como dor na região da fratura, semanas a meses antes. A fratura é completa, transversal, sem trauma. O osso tem a cortical espessa, e a biopsia óssea desses pacientes mostra um osso com remodelamento extremamente suprimido, e os marcadores de *turnover* também suprimidos. O aparecimento desse tipo de fratura tem provocado a consideração de se fazer pausas (*drug holliday*) em pacientes em uso prolongado de bisfosfonato, para dar um descanso ao osso após 5 a 10 anos de tratamento e, se necessário, retornar posteriormente ao tratamento, para evitar que o remodelamento se torne muito suprimido por tanto tempo. Aparentemente, a incidência desse tipo de fratura gira em torno de 1:1.000 pacientes em uso prolongado de bisfosfonato/ano. E a incidência de fraturas típicas nesse mesmo grupo de pacientes está em torno de

16:1.000 pacientes/ano. Ou seja, parece que a proteção que os bisfosfonatos conferem contra as fraturas típicas é maior do que o risco que eles oferecem de fraturas atípicas, de modo que o benefício em se manter seu uso deve ser avaliado caso a caso, conforme o risco que aquele paciente tem de evoluir com fratura típica ao longo do tempo
- Aumento de PTH. O uso de bisfosfonato reduz a disponibilidade do cálcio dos ossos e isso pode cursar com aumento secundário de PTH.

Contraindicações dos bisfosfonatos

- Anormalidades esofágicas que dificultam o esvaziamento esofágico
- Hipocalcemia
- Gestantes e lactentes: risco de malformações ósseas no feto, além de hipocalcemia n mãe e no feto
- ClCr < 35 a 30 mℓ/min: devido à falta de estudos garantindo a segurança de uso ness população até o momento. Não é necessário fazer o ajuste da dose em estágios anteriores de insuficiência renal crônica (IRC).

Por muito tempo se questionou se o uso dos bisfosfonatos interferiria na consolidação de fraturas, já que reduzem o remodelamento local. No entanto, estudos mostram que na prática isso não ocorre, e só ocorreria com doses muito elevadas desses medicamentos. Há inclusive alguns relatos sugerindo que eles possam até melhorar a consolidação de fraturas, talvez por causarem melhor estabilização do calo ósseo. No entanto, alguns autores ainda recomendam que após um quadro agudo de fratura, deva-se esperar no mínimo 2 semanas para iniciar seu uso, para que isso não atrapalhe a consolidação óssea da fratura.

Seguimento de pacientes em uso de bisfosfonatos

- Deve-se avaliar a tolerância medicamentosa (idealmente depois de 1 mês de uso dos bisfosfonatos) e os sintomas gástricos e intestinais
- Aderência
- Avaliar a eficácia do tratamento por meio de:
    - Medidas de altura: valorizam-se perdas acima de 3 cm, e nestes casos sempre se deve fazer radiografias para diagnóstico diferencial entre fratura vertebral por

achatamento ou lesão de disco intervertebral, com perda dos espaços intervertebrais

- Radiografia de coluna torácica e lombar em busca de fraturas de coluna assintomáticas (nos tempos 0, 3, 5 e 10 anos de tratamento)
- Densitometria óssea anual: deve-se avaliar perda importante de massa óssea. Valoriza-se mais a coluna, pois os bisfosfonatos agem principalmente em osso trabecular. Não é preciso ocorrer ganho de DMO para se considerar a efetividade do tratamento, mas espera-se que pelo menos não haja perda maior que 3% em coluna ou fêmur proximal ou acima de 5% em colo de fêmur
- Marcadores ósseos, se disponíveis – telopeptídio C-terminal (CTX) deve estar < 0,2 ng/mℓ para indicar adequação da aderência, que a absorção do medicamento está sendo boa e o medicamento está conseguindo bloquear o remodelamento ósseo. Pode ser solicitado após 3 meses do início da terapia com bisfosfonatos. Idealmente em 3, 6, 12 meses.

Geralmente se reavalia o tratamento após 3 anos. Se o paciente mostrar boa resposta, ele pode ser prolongado até 5 anos (que é o tempo de saturação do osso por bisfosfonato) ou ser suspenso, em caso de interpretação de que o risco de fratura é baixo naquele momento. Após 5 anos de tratamento faz-se nova avaliação para decidir se o tratamento se estenderá ou não até 7 a 10 anos. Geralmente, após 10 anos de uso de bisfosfonato suspende-se o tratamento para dar um descanso ao osso (*drug holliday*), voltar um pouco o remodelamento e conseguir renovar as trabéculas ósseas. Em pacientes de risco muito alto, por exemplo, aqueles com fratura de fragilidade prévia ou em uso de corticoides sistêmicos com risco muito maior de nova fratura, o tratamento pode ser mantido indefinidamente, independentemente do tempo de uso do medicamento. Mas não estando o paciente em risco tão alto, prefere-se suspender o tratamento após 10 anos e então continuar o seguimento, avaliando se será preciso voltar ou não ao uso dos bisfosfonatos depois de alguns anos (quando o osso estiver se mantendo estável, com baixa remodelação, com CTX < 0,4 ng/mℓ e sem fraturas). Quando o tratamento com bisfosfonato oral não estiver sendo efetivo ou satisfatório, pode-se mudar para o ácido zoledrônico (que é o bisfosfonato mais potente) ou medicamentos com outros mecanismos de ação, como o teriparatide.

Calcitonina de salmão (Fortical®)

É um peptídio (não existe por via oral, apenas nasal ou subcutânea) que age em receptores no osteoclasto, inibindo-o. Desta maneira, tem efeito antirreabsortivo e hipocalcemiante, mas muita taquifilaxia, por isso seu efeito só é importante nos primeiros dias de uso. Além disso, a calcitonina tem ação analgésica, pois libera endorfinas, que aliviam a dor. Não dispõe de receptor nos osteoblastos.

Foi o primeiro remédio liberado para tratamento de osteoporose, mas hoje em dia é pouco usado para esse fim, em virtude da presença dos bisfosfonatos, que são muito mais potentes. A calcitonina tem efeito limitado em reduzir fratura de coluna, e não provou reduzir fratura de quadril:

- Dose: 200 UI/dia intranasal ou subcutânea (calcitonina de salmão)
- Efeitos colaterais: rinite, lesões de mucosa nasal, epistaxe, desconforto nasal
- Contraindicada se houver hipocalcemia ou ulceração nasal.

Estrógenos

Depois dos resultados do estudo Women Health Initiative (WHI), a terapia de reposição hormonal não deve ser mais indicada apenas com finalidade de tratamento de osteoporose, devido ao aumento dos riscos de câncer de mama e de risco cardiovascular que esta terapia oferece. No entanto, caso seja prescrito terapia de reposição hormonal para tratamento de sintomas climatéricos, sabe-se que ela acaba ajudando também a prevenir perda de massa óssea. Age no osteoclasto, inibindo remodelação, e no osteoblasto – pequeno efeito anabólico por reduzir o ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa-B (RANKL) e aumentar osteoprotegerina (OPG).

Raloxifeno (Evista®)

É um modulador seletivo dos receptores estrogênicos (SERM, agonista do estrógeno em osso, antagonista no sistema nervoso central e na mama). Agrava os sintomas vasomotores climatéricos, mas melhora a massa óssea. Age inibindo a remodelação e melhorando a qualidade do osso, assim como o estrógeno, mas é menos potente. Não demonstrou redução de fratura de quadril, apenas de coluna. É indicado para mulheres jovens na pós-menopausa sem indicação de terapia de reposição hormonal e nas quais

houve efeito colateral ou há alguma contraindicação aos bisfosfonato e que tenham redução de massa óssea, principalmente na coluna lombar, e não tanto em colo de fêmur. Dose de 60 mg/dia, via oral, em qualquer horário. Contraindicado em homens, mulheres férteis em menacme e pacientes com risco aumentado para tromboembolismo venoso (TEV), sangramento uterino inexplicado, disfunção renal ou hepática importante. Os efeitos colaterais são cãibras, edema e sintomas vasomotores. Há um discreto aumento de risco de TEV.

Estrôncio (Protos®)

É um cátion divalente que se liga ao cristal de hidroxiapatita óssea (tem grande afinidade pelo osso) e age estimulando o osteoblasto e inibindo o osteoclasto. Liga-se ao receptor sensor do cálcio, agindo como um calcimimético. Tem ações anabólica e antirreabsortiva. Protege contra fraturas de coluna e fêmur. É aprovado na Europa, mas não nos EUA, para ambos os sexos. Ainda não está liberado no mercado americano, por receio de que tenha os mesmos efeitos do flúor, que também se liga no osso e estimula a formação óssea (mas é uma formação desorganizada e caótica, resultando em um osso de má qualidade e com alto risco de fraturas). No entanto, já está há mais de 10 anos no mercado europeu, e até hoje os estudos vêm demonstrando bons resultados com essa medicação.

É um sachê, que deve ser dissolvido em água e tomado 1 vez/dia, no mínimo 2 h após o jantar, em dose de 2 g/dia. Pode cursar com intolerância gastrintestinal.

As contraindicações são: ClCr menor que 30 mg/min, pacientes imobilizados ou com alto risco para TEV, pacientes com doença aterosclerótica estabelecida (doença arterial coronariana, doença arterial periférica ou doença cerebrovascular) ou hipertensão mal controlada. Não há estudos sobre o uso na gravidez e na lactação.

Os efeitos colaterais são diarreia, cefaleia, náuseas, dermatite, aumento discreto de risco para TEV e risco de infarto agudo do miocárdio (IAM) nos estudos clínicos.

Paratormônio recombinante

O PTH, quando em doses baixas e intermitentes (1 a 2 vezes/dia), é capaz de estimular a formação óssea (efeito anabólico, ao se ligar e inibir a esclerostina); e quando em doses altas e contínuas, também tem essa ação estimulatória, mas predomina o efeito reabsortivo. Tem ação no osteoblasto (estimula a formação e diferenciação de

osteoblastos via síntese de IGF-1 e outros fatores de crescimento locais, reduz a expressão de RANKL e aumenta a de OPG) e no osteócito (inibe a esclerostina produzida pelos osteócitos, e com isso acaba com a inibição sobre a via Wnt e a osteoblastogênese, ocorrendo aumento do número de osteoblastos). Não existe receptor para PTH no osteoclasto. Age também aumentando a espessura do periósteo. Age principalmente no osso trabecular, e menos no cortical, ou seja, tem melhor efeito na coluna do que no quadril. Apresentações comerciais:

- Teriparatide (PTH 1-34) 20 µg subcutâneo, 1 vez/dia, uso máximo por 18 meses, aprovado nos EUA. Nome comercial: Forteo®
- PTH recombinante humano (1-84) 100 µg subcutâneo, 1 vez/dia, uso máximo por 24 meses, aprovado em alguns países da Europa. A segurança e a eficácia não foram demonstradas em tempo de uso superior a 2 anos.

Os efeitos colaterais são cefaleia, náuseas, tontura, hipotensão postural e cãibras.

Contraindicado em situações de hipercalcemia (p. ex., hiperparatireoidismo primário), doença de Paget, osteossarcoma (aumentou risco em ratos) e IRC grave. Deve ser evitado em crianças e em pacientes acima de 65 a 70 anos, pelo risco teórico de osteossarcoma, também evitar se houver irradiação prévia do esqueleto ou na presença de alguma doença maligna afetando o esqueleto. Possui um custo elevado.

Aprovado para tratamento de osteoporose em homens e mulheres. Reduz todo tipo de fratura de coluna e quadril. Geralmente é indicado em osteoporoses muito graves, com mais de duas fraturas vertebrais, sem resposta ao tratamento com bisfosfonato, ou quando o paciente já está em uso desse medicamento há muito tempo, e o osso já mostra *turnover* muito bloqueado (CTX < 0,1 ng/mℓ) e se deseja desbloqueá-lo. Existe um tempo máximo permitido de uso. Depois da interrupção do seu uso, é necessário introduzir um bisfosfonato para evitar a perda de osso já formado.

Os marcadores de *turnover* ósseo geralmente devem aumentar (principalmente os de formação) depois do início do uso do PTH recombinante. O objetivo é um aumento de pelo menos 40% dos fragmentos aminoterminais do pró-colágeno 1 (P1NP1) com o tratamento com PTH.

Denosumab (Prolia®)

Medicamento disponível no Brasil. É um anticorpo monoclonal humano, imunoglobulina G2 (IgG2), bloqueador do RANKL, que age inibindo a reabsorção. N entanto, inibe a reabsorção de maneira muito diferente dos bisfosfonatos, pois não se adere ao osso, mas se liga às partículas de RANK-L no sangue. É uma opção de tratamento para os pacientes que vão fazer o *holliday* do bisfosfonato. Administrado por injeção subcutânea de 60 mg a cada 6 meses. Não há ainda estudos com descrição do período de tempo em que pode ser usado, pois por enquanto foi avaliado por apenas 3 anos. Tem menos efeitos colaterais do que os bisfosfonatos a longo prazo, e menos complicações ósseas. Pode causar *rash* e alergias de pele, que são o principal efeito colateral, e por isso não deve ser administrado a pessoas com doenças de pele ou infecções cutâneas. Também não pode ser administrado a pessoas com imunossupressão ou outras condições de alto risco infeccioso, pois essa medicação age no sistema imunológico e aumenta o risco de novas infecções.

Tratamento da osteoporose no homem

Geralmente os homens têm osteoporose de remodelação mais baixa, mas mesmo assim podem responder bem aos bisfosfonatos. Nunca se deve esquecer de pesquisar causas secundárias, que são a maioria (principalmente hipogonadismo, alcoolismo e uso de corticoides). Costuma-se tratar com cálcio, vitamina D, bisfosfonato ou PTH recombinante. Não há muitos estudos com estrôncio, mas pode ser utilizado. Não se deve usar estrógenos nem SERM no tratamento de osteoporose no sexo masculino.

Prevenção

A prevenção não medicamentosa da osteoporose deve ser iniciada na infância, para todos os indivíduos, com boa ingesta de cálcio, exposição solar e atividade física. A prevenção medicamentosa da osteoporose (com bisfosfonatos, estrógenos e SERM) está autorizada pela FDA em algumas situações:

- Mulheres após 5 a 7 anos de menopausa com muitos outros fatores de risco para osteoporose. Lembrando que a terapia de reposição estrogênica após a menopausa nunca deve ser indicada exclusivamente para esta finalidade de melhorar a massa óssea
- Pacientes em programação de uso de corticoterapia sistêmica prolongada (> 5 mg/di

de prednisona por > 3 meses). Consideram-se a dose de uso, o tempo de uso, a doença de base e outros fatores de risco para decidir sobre a introdução ou não de profilaxia com bisfosfonato. Se for introduzido, recomenda-se manter o bisfosfonato durante todo o tempo de uso de corticoide, sem fazer pausas. Em alguns países, recomenda-se profilaxia com esse medicamento para qualquer paciente em programação de corticoterapia por > 3 meses com > 5 mg/dia de prednisona

- Transplantados, devido ao uso prolongado de imunossupressores
- Alguns indicam após acidente vascular cerebral (AVC) com sequela motora, pelo al risco de queda.

Sugestões de leitura

American Geriatrics Society/British Geriatrics Society (AGS/BGS). *AGS/BGS guidelines on fall prevention in older persons.* 2010. Available on: http://wwwamericangeriatricsorg/files/documents/health_care_pros/FallsSummaryGuide pdf.

Boonen S, Adachi JD, Man Z, Cummings SR, Lippuner K et al. Treatment with denosumab reduces the incidence new vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1727-36.

Bouxsein ML. Determinants of skeletal fragility.*Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* 2005;19(6):897-911.

Brown JP, Albert C et al. Bone turnover markers in the management of postmenopausal osteoporosis.*Clinical Biochemistry.* 2009;42:929-42.

Center JR, Bliuc D, Nguyen ND, Nguyen TV, Eisman JA. Osteoporosis medication and reduced mortality risk elderly women and men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1006-14.

Ensrud KE, Schousboe JT. Clinical practice: vertebral fractures. *N Engl J Med.* 2011;364:1634-42.

Gabaroi DC, Peris P, Monegal A, Albaladejo C, Martinez MA et al. Search for secondary causes in postmenopaus women with osteoporosis. *Menopause.* 2010;17:135-9.

Giusti A, Hamdy NAT, Dekkers OM, Ramautar SR, Dijkstra S, Papapoulos SE. Atypical fractures a bisphosphonate therapy: A cohort study of patients with femoral fracture with radiographic adjudication of fracture site and features. *Bone.* 2011;48:966-71.

Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: a Endocrine Society Clinical Practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-30.

Kanis JA, Hans D, Cooper C, Baim S, Bilezikian JP et al. Task force of the FRAX initiative. Interpretation and use FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int.* 2011;22:2395-411.

McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA et al. Denosumab in postmenopausal women with low bo mineral density. *N Engl J Med.* 2006;354:821-31.

Raisz LG. Screening for osteoporosis. *N Engl J Med.* 2005;353:164-71.

Rogers MJ, Crockett JC, Coxon FP, Monkkonen J. Biochemical and molecular mechanisms of action

bisphosphonates. *Bone.* 2011;49:34-41.

Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis.*J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(4):1555-65.

Weinstein RS. Glucocorticoid-induced bone disease. *N Engl J Med.* 2011;365:62-70.

29

Densitometria Mineral Óssea

Definição

A densitometria mineral óssea (DMO ou DXA) é um exame simples, de baixa radiação (mulheres grávidas estão autorizadas a fazer), que avalia a massa óssea da região que se deseja pesquisar.

Indicações

- Mulheres acima de 65 anos ou homens acima de 70 anos
- Mulheres na pós-menopausa que vão descontinuar o uso de terapia de reposição hormonal
- Adultos com múltiplas comorbidades ou fatores de risco para osteoporose (história familiar de fratura de quadril, baixo peso, perda recente de 5 a 10% do peso, comorbidades associadas à osteoporose, drogas que causam perda de massa óssea)
- Indivíduos em planejamento de uso de corticoterapia prolongada equivalente à prednisona > 5 mg/dia durante > 3 meses
- Antecedente pessoal de fratura de fragilidade após os 40 anos
- Seguimento de pacientes com osteoporose já diagnosticada, seja para avaliar a eficácia do tratamento estabelecido ou a necessidade de iniciar algum tratamento específico.

Não há um consenso sobre quando se deve repetir a DXA de um indivíduo que já tem um exame com resultado normal. Alguns autores recomendam que essa reavaliação seja depois de 3 a 5 anos. Já nos casos de osteopenia, a recomendação é que seja reavaliada após aproximadamente 2 anos.

Análise

Geralmente se avalia a coluna lombar (L1-L4) e o fêmur proximal (colo de fêmur e fêmur proximal total). Nos casos em que não for possível avaliar essas regiões (p. ex., na artrose local importante), o rádio distal (terço proximal do rádio distal) pode ser analisado.

Em todo laudo de DXA, deveria ser registrado qual é a porcentagem de erro prevista para o técnico que está realizando aquele exame, atualizada periodicamente, sendo geralmente cerca de 3% de erro para coluna e fêmur proximal total e 5% para colo de fêmur. Apenas variações acima desse limite serão consideradas significativas.

Se a variação entre as densidades minerais ósseas (DMO) não vier descrita no exame, deve-se calculá-la. Para isso, basta subtrair a DMO atual da DMO antiga (do exame que se deseja fazer a comparação) e dividir este resultado pela DMO antiga. O resultado deve ser multiplicado por 100 para se obter a porcentagem. Se este valor for mais negativo que –5% no colo de fêmur ou que –3% na coluna ou no fêmur proximal total, considera-se que houve perda de massa óssea significativa.

Interpretação

Para pessoas acima de 50 anos ou em mulheres pós-menopausa, avalia-se o T-escore, que compara o resultado do paciente com um banco de dados de mulheres caucasianas entre 20 e 29 anos:

- T-escore ≤ –2,5: osteoporose
- T-escore < –1: osteopenia
- T-escore ≥ –1: normal.

Para pessoas com menos de 50 anos e em mulheres antes da menopausa, avalia-se o Z-escore, que faz a comparação com um banco de dados de população do mesmo sexo e mesma faixa etária que o paciente:

- Z-escore ≤ –2: baixa massa óssea
- Z-escore > –2: normal.

Cuidados na interpretação

- Posicionamento/rotação adequada do colo do fêmur. Para uma interpretação correta dos resultados, é necessário que os dois trocânteres femorais estejam visíveis na figura do colo do fêmur. O retângulo que é colocado na imagem do quadril não pode estar encostado nem no trocânter maior nem no osso da bacia. O triângulo de Wards deve estar metade dentro do retângulo e metade fora dele (Figura 29.1)
- Idealmente, o exame deve ser repetido sempre com a mesma máquina e o mesmo técnico, para possibilitar avaliações semelhantes e exames comparáveis
- Deve-se checar se a avaliação está sendo efetuada na mesma região nas duas DXA comparadas
- Avaliar a presença de fraturas, osteófitos, artrose e degeneração de vértebras, e se s realmente L1-L4 que estão sendo avaliadas. Quando alguma vértebra está comprometida, a mecânica das outras vértebras acaba se alterando e, por isso, a coluna deixa de ser o local melhor para avaliação. No entanto, caso se queira avaliar a coluna mesmo assim, deve-se excluir aquela vértebra alterada e considerar a DMO do somatório das demais vértebras (no mínimo duas vértebras, nunca avaliando uma vértebra isolada). Neste caso, não se pode mais comparar o T-escore, mas apenas a DMO com o exame anterior

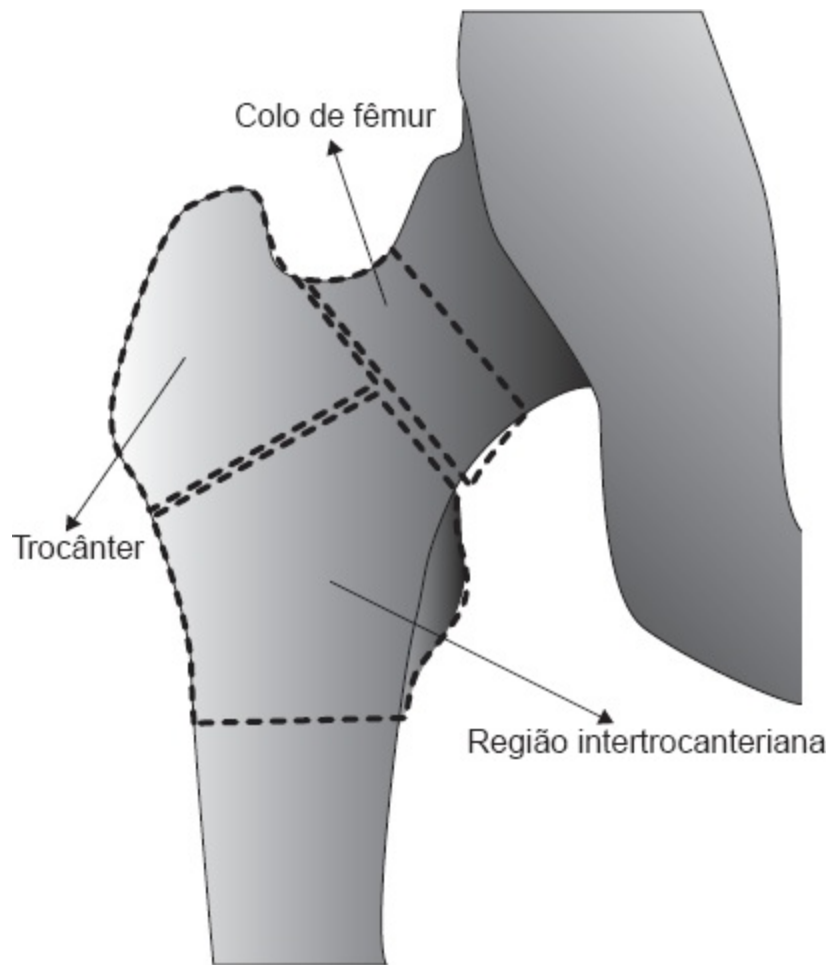



Figura 29.1 Posicionamento adequado do colo de fêmur para realização de densitometria óssea.

- Não pode haver variação de mais de 0,8 a 1 ponto entre o T-escore de cada vértebra isoladamente. Caso isso ocorra, deve-se eliminar a vértebra com maior T-escore da avaliação, provavelmente ela está comprometida por artrose, achatamento etc.
- Deve-se avaliar o tamanho da área que está sendo comparada. Às vezes, com a melhora do tratamento, regiões periféricas do osso que estavam muito desmineralizadas e que se mineralizaram podem passar a ser englobadas no cálculo da área avaliada, reduzindo falsamente a DMO, já que a área avaliada aumentou, pois antes estava muito desmineralizada e não estava sendo contabilizada como área total. Como a área total aumenta, a densidade mineral óssea diminui. Nesses casos, há uma falsa impressão de que a DMO piorou, mas, na verdade, ela melhorou. Deve-se comparar as áreas, se houver dúvidas quanto a isso
- Cuidados com o tamanho do osso analisado: quanto maior a área transversal do osso

maior a sua densidade areal. Quando um osso cresce, seu volume aumenta mais que a área. Como a DMO só analisa a área, um osso maior parece falsamente mais denso, mesmo tendo a mesma densidade volumétrica. Por isso, pessoas pequenas têm a DMO falsamente baixa, e pessoas maiores podem ter uma DMO falsamente mais alta. Deve-se então corrigir a DMO em indivíduos com estatura abaixo de 150 cm, para não superestimar o grau de perda de massa óssea nessa população. Para fazer essa correção, há um site sobre osteoporose e fisiologia óssea muito útil e didático, elaborado pela professora de medicina da Universidade de Washington, Susan Ott: courses.washington.edu/bonephys

- Causas de falsos aumentos na DMO: rotação inadequada do fêmur, osteoartrose, presença de metal ou prótese, esclerose do osso, osteófitos, metástases, doença de Paget, fratura compressiva, calcificação vascular, contraste iodado, cálculos
- Causas de falsas reduções na DMO: lesões líticas, laminectomia, cirurgias prévias com retirada de osso.

Tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução

A tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução (HR-PqCT) avalia ossos periféricos (tíbia, rádio distal) *in vivo*, caracterizando melhor a microestrutura do osso daquele local (como está o osso trabecular, a espessura e porosidade da cortical, o volume de trabéculas por volume de osso, o número, conectividade, distância e espessura das trabéculas, a direção das traves ósseas etc.) Ou seja, dá informações que antes só eram disponíveis à histomorfometria (biopsia de crista ilíaca). No entanto, não deve ser utilizada para avaliar ossos de posição central (coluna, quadril), devido ao excesso de radiação necessária para avaliar estes locais com alta resolução.

Existe ainda a tomografia computadorizada quantitativa (TCQ), que pode ser utilizada para avaliar as mesmas características dos ossos centrais (p. ex., vértebra), mas que usa muito mais radiação do que a HR-PqTC (para ossos periféricos).

Sugestões de leitura

Blake GM, Fogelman I. How important are BMD accuracy errors for the clinical interpretation of DXA scans? *J Bone Miner Res*. 2008;23(4):457-62.

Blake GM, Fogelman I. Technical principles of dual-energy x-ray absorptiometry. *Semin Nucl Med*. 1997;27(3):210-28.

Blake GM, Fogelman I. The role of DXA bone density scans in the diagnosis and treatment of osteoporosis. *Postgrad Med J*. 2007;83(982):509-17.

Chun KJ. Bone densitometry. *Semin Nucl Med*. 2011;41(3):220-8.

Kanis JA, Oden A, Johnell O et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int*. 2007;18(8):1033-46.

Khoo BC, Brown K, Cann C et al. Comparison of QCT-derived and DXA-derived areal bone mineral density and scores. *Osteoporos Int*. 2009;20(9):1539-45.

Lewiecki EM, Gordon CM, Baim S, Leonard MB et al. International Society for Clinical Densitometry 2007: adult a pediatric official positions. *Bone*. 2008;43(6):1115-21.

30

Raquitismo

Definição

O raquitismo é a falta de mineralização dos ossos recém-formados nas crianças em fase de crescimento, ou seja, da matriz cartilaginosa da placa de crescimento (sintetiza matriz, mas não consegue mineralizá-la com cristais de hidroxiapatita). Esta doença acomete apenas crianças.

Etiologia

A maioria dos casos de raquitismo é causada por deficiência de vitamina D, que é essencial para manter a calcemia em valores suficientes para possibilitar a adequada mineralização dos ossos. Pode ocorrer também em quadros de deficiência grave de cálcio, mesmo que a vitamina D esteja normal ou, menos comumente, por falta de fósforo (na grande maioria dos casos por perda urinária de fósforo).

Raquitismo por deficiência de vitamina D

As causas de deficiência de vitamina D incluem pouca exposição solar, produção cutânea insuficiente, baixa ingesta alimentar, disabsorção, hepatopatia (prejudicando a primeira hidroxilação da vitamina D, que ocorre no fígado), nefropatia (prejudicando a segunda hidroxilação da vitamina D, que ocorre nos rins), uso de anticonvulsivantes ou fármacos que aumentem a degradação da vitamina D, síndrome nefrótica (causando perda renal de calcitriol), erros inatos do metabolismo, deficiência da 1-alfa-hidroxilase renal (raquitismo dependente de vitamina D tipo 1, ou VDDR-I), defeitos no receptor de vitamina D (VDR; raquitismo dependente de vitamina D tipo 2, ou VDDR II) e obesidade mórbida. Para melhor identificar a causa do raquitismo, pode-se seguir o fluxograma de avaliação apresentado na Figura 30.1.

Raquitismo por deficiência de cálcio com vitamina D normal

O raquitismo por deficiência de cálcio com vitamina D normal é causado por ingesta muito pobre em cálcio ou disabsorção importante do cálcio.

Raquitismo por hipofosfatemia

O raquitismo por hipofosfatemia é causado por perda renal de fósforo, incluindo hiperparatireoidismo, síndrome de Fanconi (distúrbio generalizado do túbulo contorcido proximal, causando glicosúria, bicarbonatúria, fosfatúria, aminoacidúria generalizada e hiperuricosúria, associada à deficiência leve de calcitriol), acidose tubular renal, doenças genéticas fosfatúricas, tumores produtores de fator de crescimento de fibroblasto 23 (FGF-23), que podem causar raquitismo hipofosfatêmico oncogênico (TIO), displasias ósseas, como a síndrome de McCune-Albright, que também podem cursar com hiperprodução de FGF-23, má absorção intestinal de fósforo ou mudança do fósforo do extra para o intracelular (por insulinoterapia, devido ao uso de bisfosfonatos).

Hipofasfatemia ligada ao X. Doença herdada causadora de hipofosfatemia mais comum, que causa raquitismo hipofosfatêmico e osteomalacia no adulto por aumento do FGF-23. Ocorre uma mutação no gene *PHEX*, que codifica uma proteína de mesmo nome, responsável indiretamente pela degradação do FGF-23. Parece que o FGF-23 não é substrato direto do *PHEX*, mas essa mutação cursa com prejuízo na degradação do FGF-23, causando aumento dos seus níveis séricos. Apesar de ser ligada ao X, a incidência em homens e mulheres é igual, pois ela tem caráter dominante.

- Quadro clínico: deformidades em membros inferiores já na infância (surgem logo depois que a criança começa a andar), torção anteromedial da tíbia e baixa estatura. Pode haver calcificações de tendões, entesopatias e artrites, alterações na dentina e abscessos dentários. Não cursa com dor óssea nem com fraqueza muscular. Só há dor óssea nos locais de deformidades, mas não pelo distúrbio metabólico. O tratamento melhora, mas não elimina completamente essas deformidades, como o alargamento metafisário, que permanece. Podem ocorrer todas as alterações ósseas do raquitismo (rosário raquítico, alargamento de metáfises, bordos ósseos mal delimitados) e, posteriormente, da osteomalacia

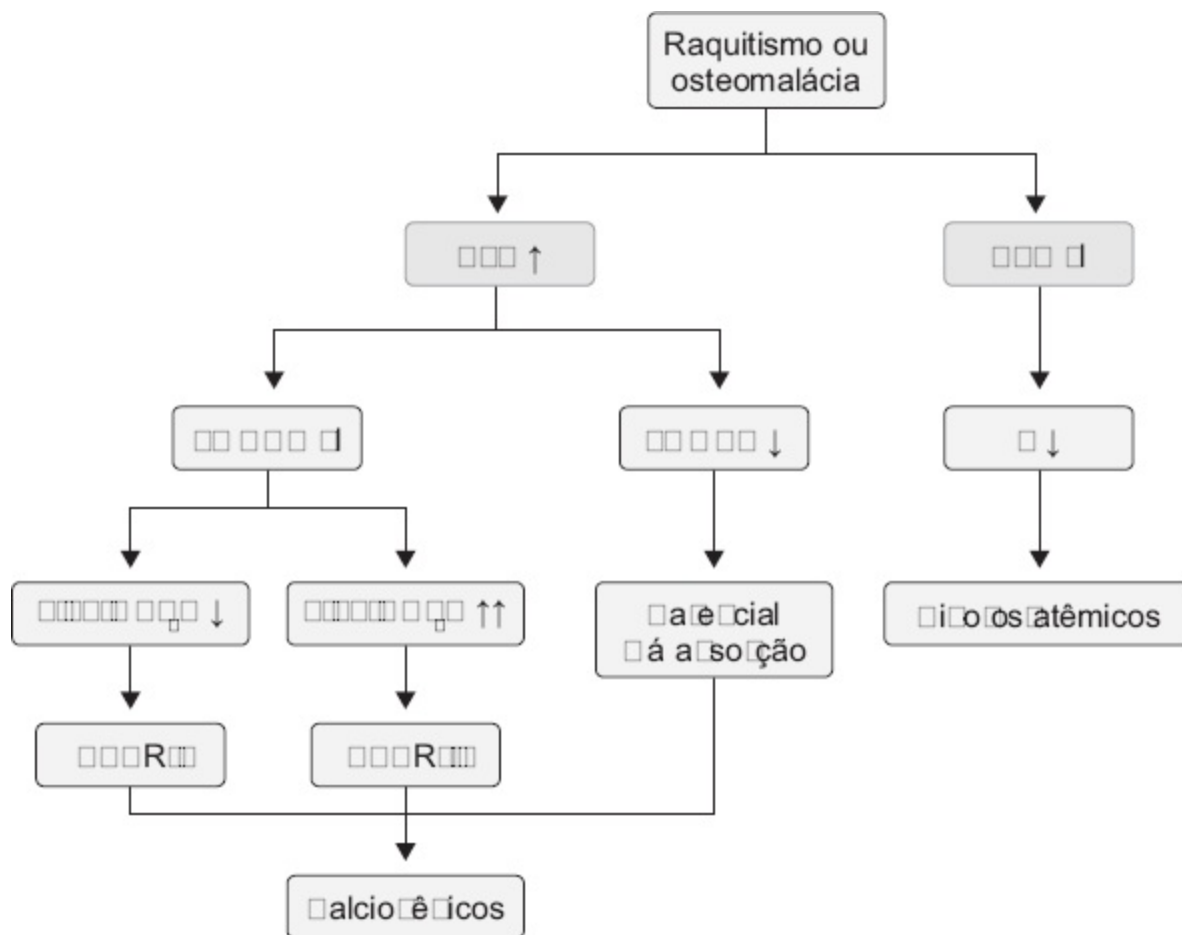



Figura 30.1 Fluxograma de avaliação do raquitismo e da osteomalácia.

- Laboratório: fósforo sérico baixo, fósforo urinário elevado, 1,25-vitamina D (calcitriol) baixa ou no limite inferior (pois o FGF-23 inibe a conversão de 25-vitamina D em 1,25-vitamina D), 25-vitamina D normal, calcemia normal, FGF-23 elevado, paratormônio (PTH) normal, fosfatase alcalina (FAL) elevada, mas não tão elevada como nos casos de raquitismo por deficiência de vitamina D
- Tratamento:
  - Fósforo inorgânico 30 a 60 mg/kg/dia, dividido em 4 vezes diárias, associado ao calcitriol, visando manter o fósforo no limite inferior da normalidade. Atenção deve ser dada à possibilidade de evolução para quadros de hiperparatireoidismo secundário aos picos de fósforo que podem acontecer ao longo do tratamento. O tratamento é obrigatório durante a infância para permitir o adequado crescimento, mas depois é indicado apenas para pacientes sintomáticos na vida adulta (fraturas, dor óssea, fraqueza muscular ou

bioquímica compatível com osteomalacia, como FAL elevada). Pacientes adultos assintomáticos e sem fraqueza muscular não precisam mais receber fósforo após a puberdade, apenas o calcitriol

- Calcitriol, almejando normalizar o PTH e manter calcemia, calciúria, FAL e creatinina normais. Monitoramento laboratorial deve ser feito a cada 3 a 6 meses. Em caso de hiperparatireoidismo secundário ou terciário, pode-se usar cinacalcete (calcimimético que é liberado para esses pacientes) ou fazer paratireoidectomia
- Para os casos em que não houver melhora do crescimento apesar do tratamento adequado, pode-se administrar hormônio do crescimento (GH), que é liberado para esses pacientes, não apenas pela ação em crescimento diretamente, mas também porque reduz a fosfatúria, ajudando, portanto, no melhor controle metabólico nesses casos.

Hipofosfatemia autossômica dominante. Mutação na molécula de FGF-23, que mantém a sua função e atividade biológica, mas fica muito mais difícil de ser metabolizada e degradada, prolongando muito a sua meia-vida. Cursa com quadro clínico variado, podendo se iniciar na infância, mas também se desenvolver apenas na vida adulta. A sintomatologia pode ser flutuante, oscilando entre atividade e não atividade da doença. Existem dois picos de incidência: infância e vida adulta. Sempre cursa com fraqueza muscular.

Hipofosfatemia autossômica recessiva. Pode ser do tipo 1, causado pela mutação na DMP1, que é uma proteína associada à degradação FGF-23, ou do tipo 2 causado por mutação da ENPP1 (enzima que gera pirofosfato). Quadro clínico semelhante ao de hipofosfatemia ligada ao X, porém cursa com fraqueza muscular e pode iniciar apenas na vida adulta.

Raquitismo hipofosfatêmico com hipercalciúria. A alteração se encontra no transportador renal Na-P, induzindo fosfatúria, o que estimula a 1-alfa-hidroxilase, com consequente aumento do calcitriol, o que leva à maior absorção intestinal de cálcio e à calciúria.

Tumores produtores de FGF-23 ou de outras fosfatoninas (como MEPE) Geralmente são tumores mesenquimais, pequenos, benignos, de difícil diagnóstico, às vezes demoram-se vários anos para localizá-los. Os locais mais comuns de

acometimento são os membros ou a região nasal. Geralmente os pacientes repetem exames localizatórios anualmente em busca do tumor. Podem ser captados no octreoscan e na tomografia por emissão de pósitrons (PET-TC). Podem também ser encontrados com cateterismo seletivo de várias partes do corpo (membros, p. ex.) com dosagem de FGF-23 na drenagem de cada local. Cursam com quadro de hipofosfatemia com fração de excreção de fósforo acima de 15% e dosagem de calcitriol normal ou baixa. O tratamento deve ser feito com calcitriol e fosfato enquanto não se faz a ressecção do tumor.

Quadro clínico

O osso recém-formado das placas de crescimento não é adequadamente mineralizado, de modo que a cartilagem de crescimento continua proliferando, tornando-se grande, larga, irregular e em formato de taça. A criança apresenta baixa estatura (não cresce longitudinalmente), com alargamento das placas de crescimento, dor óssea e muscular e edema doloroso nas cartilagens epifisárias. O edema e alargamento das cartilagens epifisárias das costelas causa o rosário raquítico. Os ossos longos ficam com as extremidades alargadas, podendo se deformar pela falta de mineralização. Ocorre fragilidade óssea, aumento do risco de fraturas, dor muscular e esquelética e déficit de crescimento. Pode haver fraqueza muscular pela deficiência de vitamina D ou pela hipofosfatemia (exceto pela hipofosfatemia ligada ao X, que não cursa com fraqueza muscular).

No período neonatal, o crânio cresce mais rapidamente, resultando em *cranio tabes* e atraso no fechamento das fontanelas, culminando com bossa frontal, em alguns casos. No primeiro ano de vida, são observadas deformidades torácicas, como o peito em "quilha" ou "em pombo" e o rosário raquítico. Nos membros superiores, os punhos se apresentam alargados. Nos inferiores, quando a criança começa a andar, é que são encontradas as alterações mais características: as metáfises dos ossos longos, especialmente joelho e tornozelo, apresentam-se alargadas, com encurvamento da tíbia e da fíbula, assim como do fêmur, dando origem ao genuvaro ou ao genuvalgo. Essas alterações são responsáveis, em parte, pelo desenvolvimento estatural deficiente. Fraturas podem ocorrer e a dentição pode ser retardada com a produção de esmalte deficiente.

Nos lactentes, as manifestações do sistema nervoso são caracterizadas por irritabilidade, insônia e sudorese no segmento cefálico, principalmente após as refeições. O desenvolvimento pôndero-estatural e neuropsicomotor (p. ex., atraso para a criança começar a andar) costuma estar comprometido e associado à fraqueza muscular. Os processos infecciosos respiratórios e intestinais ocorrem mais frequentemente.

Diagnóstico

O diagnóstico do raquitismo é baseado em achados bioquímicos e radiológicos.

Achados laboratoriais

Hipovitaminose D. Dosagem de 25-vitamina D baixa (geralmente menor que 10 ng/mℓ), 1,25-vitamina D normal ou alta (porque o hiperparatireoidismo secundário aumenta a atividade da 1-alfa-hidroxilase; calcitriol só estará baixo se a 25-vitamina D estiver com valores muito baixos), cálcio sérico baixo ou no limite inferior, calciúria baixa, fósforo baixo (o hiperparatireoidismo secundário provoca queda do fósforo), FAL bastante aumentada, aumento de PTH (geralmente acima de 2 vezes o limite superior da normalidade).

Hipocalcemia sem deficiência de vitamina D. 25 e 1,25-vitamina D normais, cálcio sérico e urinário baixos, PTH elevado, FAL elevada e fósforo baixo pelo hiperparatireoidismo secundário.

Hipofosfatemia. Fósforo sérico baixo, PTH normal ou um pouco alto (o fósforo baixo não deixa o PTH se elevar tanto, exceto se a causa primária for um hiperparatireoidismo primário grave. Portanto, o PTH está geralmente abaixo de 2 vezes o limite superior da normalidade), FAL elevada. O cálculo da TM (capacidade tubular máxima: nível sérico de um elemento para o qual o rim tem capacidade máxima de reabsorção) de fósforo é importante para ajudar a diferenciar se a hipofosfatemia é de causa renal (TM baixa, hiperfosfatúria) ou não renal (TM alta, fosfatúria baixa) Uma pessoa com fosfatemia baixa não deveria excretar mais de 100 mg de fósforo na urina de 24 h, caso contrário provavelmente estaria com a fração de excreção de fósforo elevada (> 15%). Nestes casos, se houver hipercalcemia, deve-se pensar em hiperparatireoidismo primário e, na hipocalcemia, em deficiência de vitamina D. Nos

casos de hipofosfatemia por aumento de FGF-23, a dosagem de 1,25-vitamina D va
estar baixa (pois o FGF-23 inibe a 1-alfa-hidroxilase). Nos casos não mediados por
FGF-23, ocorre aumento do calcitriol estimulado pela hipofosfatemia.

- Percebe-se que o fósforo baixo não é um valor que ajuda a diferenciar entre as causa de raquitismo (hipofosfatêmico ou hipocalcêmico), pois ambas podem apresentar fósforo baixo. Essa diferenciação dependerá dos níveis séricos de cálcio, vitamina D, calciúria, PTH, fração de excreção de fósforo, além do fósforo sérico e urinário
- TM de fósforo normal em adulto: 2,5 a 2,7
- TM de fósforo normal em criança: 3,5 (ver o Capítulo 26 para cálculo da TM).

A hipofosfatasia é uma doença genética em que há deficiência de FAL. Com isso, há excesso de pirofosfato e inibição da mineralização, como se fosse um quadro clínico de raquitismo hipofosfatêmico, mas com fósforo sérico normal e FAL baixa.

Achados radiológicos

As alterações radiológicas do raquitismo consistem em um alargamento da diáfise desenhando uma imagem "em taça" com a concavidade voltada para a articulação. A irregularidade da linha diáfise-epifisária é conhecida como imagem "em pente". Os centros de calcificação estão reduzidos em tamanho e densidade e a cortical apresenta-se com margens mal definidas. Pode-se também encontrar o encurvamento diafisário de ossos longos e a presença de "fratura em galho verde". O diagnóstico diferencial radiológico de raquitismo deve ser feito com a condrodisplasia metafisária, na qual não se encontram alterações bioquímicas. Deve-se sempre fazer radiografia de punhos e joelhos.

Histopatologia do osso raquítico

A cartilagem da placa de crescimento é dividida em três zonas: repouso, proliferativa e hipertrófica. A zona de repouso é idêntica em uma criança com ou sem raquitismo. A zona proliferativa tem maior expansão e maior celularidade no raquitismo, por redução da apoptose dos condrócitos dessa zona. Na zona hipertrófica, onde ocorre a calcificação da cartilagem, as alterações são patognomônicas.

Tratamento

Formas hipocalcêmicas

Reposição de vitamina D. Inicialmente, dose de ataque com 25 a 50 mil unidades internacionais (UI)/semana por 4 a 8 semanas, e depois dose de manutenção para haver suficiência de vitamina D (valores > 30 ng/mℓ). A reposição pode ser feita com vitamina D2 ou D3, mas a D3 é um pouco mais efetiva. Também existe ampola de 600 mil UI de D2, que pode ser dada por via oral (VO) ou intramuscular (IM), e repetida a cada 4 a 6 meses, se necessário.

Reposição de cálcio (carbonato, citrato ou glucobionato). Cálcio elementar, 1.000 mg ao dia para crianças e 1.500 a 2.000 mg ao dia para adultos. No raquitismo dependente de vitamina D do tipo 2 (por defeito no VDR), devem-se administrar doses bastante elevadas de cálcio e calcitriol para se obter algum resultado.

Calcitriol. Caso se deseje uma melhora rápida, pode-se administrar um a quatro comprimidos de 0,25 µg de calcitriol/dia. No raquitismo dependente de vitamina D do tipo 2, as doses devem ser bem maiores (6 a 10 µg/dia de calcitriol). Parece que nesses pacientes, a maior parte da absorção intestinal de cálcio provém da via paracelular. Eles costumam melhorar e não necessitar mais de tratamento após a puberdade, por algum motivo desconhecido.

Formas hipofosfatêmicas

Reposição de fósforo. De 30 a 60 mg/kg/dia, dividido em 4 vezes ao dia, em horários distantes da ingestão de cálcio, sob alimentos ou sob comprimidos. Não existe formulação comercial pronta de fósforo elementar, sendo necessária a manipulação. A reposição de fósforo VO pode causar efeitos adversos gastrintestinais, como dor abdominal e diarreia, e cursa com aumento do PTH, que pode ser prejudicial ao osso. Para evitar isso, a reposição é realizada junto com calcitriol, para tentar inibir esse aumento do PTH. A reposição nunca conseguirá normalizar os níveis séricos de fósforo, porque não há nenhum tratamento com ação de reduzir a fosfatúria. Se o fósforo estiver em níveis normais, isso pode significar hipertratamento, com risco de hiperparatireoidismo secundário e, portanto, deve-se reduzir a dose do fósforo VO, objetivando-se níveis de fósforo no limite inferior da normalidade. Deve-se sempre monitorar, durante o tratamento, as concentrações séricas e urinárias de cálcio e

fósforo, PTH, creatinina, vitamina D e, idealmente, ultrossonografia (USG) renal Almeja-se também normalizar a FAL. O tratamento com fósforo é sempre necessário durante a infância para possibilitar a mineralização do osso. No entanto, na vida adulta, esse tratamento deve ser administrado na menor dose possível, apenas para alívio da fraqueza muscular, em vista do risco do desenvolvimento de hiperparatireoidismo secundário.

Em casos de hipofosfatemia aguda grave, com fósforo < 1,5 mg/dℓ, deve-se tomar muito cuidado ao se repor fósforo intravenoso (IV) em pacientes com níveis séricos limítrofes de cálcio, pelo risco de hipocalcemia aguda (pois o fósforo se liga ao cálcio). Portanto, não se deve repor fósforo IV em pacientes com hipocalcemia (nesses casos, deve-se ofertar vitamina D e calcitriol). Caso não haja hipocalcemia, pode-se fazer a reposição de fósforo IV, mas o ideal é que a reposição seja lenta, em algumas horas, e sempre com monitoramento do cálcio, fósforo, magnésio, potássio e creatinina.

Reposição de calcitriol. De 20 a 60 ng/kg/dia divididos em duas doses diárias. A reposição de calcitriol é importante nos casos de hipofosfatemia por aumento de FGF-23, já que essa fosfatonina cursa com a inibição da produção do calcitriol. Deve-se ter cuidado com intoxicação por calcitriol, que pode cursar com hipercalcemia, hipercalciúria e nefrocalcinose. Em casos de hipercalciúria, deve-se reduzir a dose do calcitriol e considerar o uso de diurético tiazídico.

Dieta normocalcêmica. Se necessário, suplementar cálcio.

Resseca-se o tumor produtor de FGF-23, nos casos de raquitismo oncogênico por tumor secretor de FGF-23. Geralmente são tumores mesenquimais, pequenos, benignos, de crescimento lento, e de difícil diagnóstico. Podem ser rastreados por TC, ressonância magnética (RM), octreoscan (alguns deles têm receptores para somatostatina) e PET-TC. Apenas metade dos tumores é encontrada e, por isso, os exames de imagem devem ser repetidos periodicamente em busca do tumor. Enquanto esse não é encontrado, o tratamento é clínico, com reposição de fosfato e calcitriol.

Opera-se o hiperparatireoidismo primário grave, nos casos de hipofosfatemia secundária a essa condição. Nesse caso, após a cirurgia, ocorre melhora do cálcio e fósforo, com grande “fome” óssea e mineralização do esqueleto que pode se prorrogar pelos próximos 3 anos. Por isso, nesse intervalo não se deve dar bisfosfonatos que

impedem a formação e mineralização do osso. É necessário permitir que a remodelação ocorra, e geralmente ocorre uma ótima resposta com aumento importante da densidade mineral óssea (DMO). Depois de aproximadamente 3 anos, quando a DMO começar a se reduzir, pode-se reconsiderar iniciar o tratamento da osteoporose residual com o uso de algum bisfosfonato.

As correções das deformidades esqueléticas devem ser feitas, se possível, somente após estabilização da doença óssea, a não ser que as deformidades sejam muito graves.

O tratamento clínico geralmente melhora as deformidades, reduz a necessidade de tratamento cirúrgico e melhora a estatura. Porém, muitas vezes não elimina, apenas melhora esses problemas.

Sintomas. Com o tratamento, os sintomas melhoram rapidamente, a mineralização ocorre rapidamente, os níveis séricos e urinários de cálcio, PTH e fósforo se normalizam e a vitamina D melhora. A FAL aumenta no início, pois ocorre estímulo à formação óssea, mas depois de algumas semanas a meses volta a cair e a se normalizar também.

Após poucas semanas, aparecem centros de ossificação na radiografia de crianças com raquitismo em tratamento, e as pseudofraturas se consolidam mais rapidamente, mas pode levar até 1 ano para desaparecerem completamente.

Prevenção

- Ingesta diária de vitamina D: 400 UI/dia para crianças
- Ingesta diária de cálcio: 1.000 mg/dia para crianças.

Sugestões de leitura

Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL. A clinician´s guide to X-linked hypophosphatemia. J *Bone Miner Res.* 2011;26(7):1381-8.

Delucia MC, Mitnick ME, Carpenter TO. Nutritional rickets with normal circulating 25-hydroxyvitamin D: a call for reexamining the role of dietary calcium intake in North American infants. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(8):3539-45.

Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1911-30.

Imel EA, Econs MJ. Approach to the hypophosphatemic patient. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(3):696-706.

Pettifor JM. Vitamin D deficiency and nutritional rickets in children. In: Feldman D, Pike JW, Glorieux FH, editor *Vitamin D.* 2ª ed. San Diego: Elsevier, 2005. p. 1065-83.

Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM et al. The 2011 report on dietary reference intakes f calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: What clinicians need to know.*J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:53-58.

Thacher TD, Fischer PR, Obadofin MO, Levine MA et al. Comparison of metabolism of vitamins D2 and D3 children with nutricional rickets. *J Bone Miner Res.* 2010;25(9):1988-95.

31

Osteomalacia

Definição

A osteomalacia caracteriza-se pela diminuição da mineralização do osso cortical e esponjoso, levando ao acúmulo de matriz osteoide não mineralizada nos locais de remodelamento ósseo, ou seja, o osso recém-sintetizado apresenta grande área de rebordo osteoide espesso (> 15 mm), não mineralizado. O tempo de mineralização ultrapassa 100 dias e o volume de osteoide no osso ultrapassa 10%. Pode acometer crianças e adultos. Na osteomalacia, 70 a 80% da superfície do osso trabecular está recoberta com osteoide.

Em um indivíduo normal, todo o osso reabsorvido é reposto pela mesma quantidade de osso neoformado. Na osteoporose, a quantidade de osso formado é menor que a quantidade de osso reabsorvido, portanto há redução da quantidade de osso do esqueleto, mas sem defeito de mineralização. O osso fica em um volume menor, mas a mineralização é perfeita. Na osteomalacia, ocorre uma pequena redução da quantidade de osso (devido ao hiperparatireoidismo secundário à deficiência de vitamina D, causando aumento desproporcional da reabsorção óssea), mas o principal problema é a grande quantidade de osso não mineralizado que se forma. Há uma grande proporção de rebordo osteoide não mineralizado, tanto em extensão quanto em espessura, e o tempo de mineralização desse rebordo osteoide é muito prolongado, o que diferencia a osteomalacia de outras condições clínicas em que ocorre aumento do remodelamento e, portanto, da quantidade de osteoide, como hiperparatireoidismo primário (HPP), hipertireoidismo e doença de Paget, pois, nessas últimas situações, apesar de haver aumento do rebordo osteoide, o tempo de mineralização é curto.

Etiologia

São exatamente as mesmas etiologias do raquitismo (ver Capítulo 30 – Raquitismo). No entanto, a osteomalacia acontece no indivíduo adulto.

Quadro clínico

- Dor óssea difusa independente das pseudofraturas, principalmente no esqueleto axial onde há mais osso trabecular e, portanto, mais osteoide não mineralizado (que pode se tornar muito hidratado e edemaciado, comprimindo o periósteo e causando dor), fraqueza muscular, principalmente em musculatura proximal, e dificuldade de deambulação
- Fragilidade óssea, fraturas (o osso fica desmineralizado como na osteoporose, aumentando também o risco de fraturas e pseudofraturas) e deformidades (cifose, coxa vara, alterações em esterno, pelve, bacia)
- Pode haver sintomas de hipocalcemia, se o cálcio for muito baixo, ou de hipofosfatemia, se o problema principal for o fósforo baixo.

Investigação

- Bioquímica completa do cálcio, fósforo e vitamina D (semelhante ao descrito no Capítulo 30 – Raquitismo)
- Deve-se excluir doença celíaca (antiendomísio, antigliadina), nefropatia, hepatopatia alguma doença disabsortiva
- Marcadores ósseos: caracteristicamente há aumento desproporcional da fosfatase alcalina (FAL) e fragmentos aminoterminais do pró-colágeno 1 (P1NP) com relação à osteocalcina. O telopeptídio C-terminal (CTX) pode estar normal
- Densitometria óssea: é indistinguível entre osteomalacia e osteoporose. A mineralização fica prejudicada, de modo que a densidade mineral óssea (DMO) do paciente com osteomalacia pode ser semelhante à de um paciente com osteoporose ou osteopenia. A densitometria óssea não ajuda a diferenciar
- Cintilografia do esqueleto: hipercaptação semelhante a pseudofraturas em escápula, púbis, fêmur e ossos longos, com linhas de captação. Pode captar muito em costelas. A captação renal é baixa, mesmo sem insuficiência renal, mostrando que a captação esquelética é tão acentuada que sobra pouco marcador para se concentrar

nos rins

- Radiografia do esqueleto (dos ossos doloridos ou dos que foram captados na cintilografia óssea): redução da mineralização, com bordas do osso pouco definidas (parecendo que o paciente se movimentou na hora de fazer a radiografia), pseudofraturas ou zonas de Looser (fraturas incompletas, que não atravessam o osso, mas atingem apenas a cortical de um lado) – a fratura é perpendicular à cortical e o calo, pouco calcificado. Ocorrem geralmente em ossos que suportam peso, são múltiplas e geralmente bilaterais e simétricas. Embora possam ocorrer em qualquer osso, são mais frequentes em ramo do púbis, colo do fêmur, borda externa da escápula, costelas e metatarsos. Não são patognomônicas de osteomalacia e também podem ocorrer em situações de fragilidade óssea muito importante, como osteoporose grave. Pode haver também fraturas completas e vértebras bicôncavas (achatamento do centro da vértebra).

Diagnóstico

Diferente do raquitismo, o diagnóstico da osteomalacia é histopatológico. Realiza-se uma biopsia do osso da crista ilíaca, que mostra um rebordo osteoide não mineralizado > 15 mm (valor de referência: até 10 mm), e um tempo de mineralização > 100 dias (valor de referência: até 20 dias). O osteoide não mineralizado passa a compreender > 5 a 10% do total de volume ósseo. Nota-se bastante atividade osteoclástica, com reabsorção óssea aumentada pelo hiperparatireoidismo secundário, principalmente reabsorção subperiosteal. Nos casos de osteomalacia hipocalcêmica, ocorre aumento na superfície de reabsorção do osso, devido ao aumento maior do paratormônio (PTH) nessas situações. Na osteomalacia hipofosfatêmica, como o PTH não é tão alto, a superfície de reabsorção não aumenta tanto.

Antes de fazer a biopsia óssea da crista ilíaca, deve-se fazer a marcação com tetraciclina: 15 mg/kg de tetraciclina, via oral (VO) por 3 dias; pausa de 10 dias; nova dose de 15 mg/kg por mais 3 dias; pausa de mais 3 dias e após, realiza-se a biopsia, avaliando a distância entre as duas frentes de mineralização. Sabe-se que na fase em que se inicia a mineralização óssea, ocorre grande afinidade do osso pela tetraciclina, pois esta é um antibiótico autoluminescente que se liga ao osso mineral imaturo somente na fase primária da mineralização. Quando duas doses de tetraciclina são dadas em

diferentes tempos, a distância entre as marcações, dividida pelo intervalo de tempo entre as duas doses, equivale à velocidade de aposição óssea e reflete a velocidade de mineralização celular. Sendo assim, consegue-se medir a distância entre as duas frentes de mineralização formadas no intervalo de tempo dos 10 dias entre uma dose e outra da tetraciclina. Na osteomalacia, a marcação do osso com tetraciclina é muito fraca (não capta muito), e a distância entre as duas marcações será muito pequena, correspondente a um tempo de mineralização que será calculado em mais de 100 dias. Esse tempo é calculado pelo patologista, conforme a distância entre as frentes de mineralização e o tempo entre os dois ciclos de tetraciclina.

Há algumas situações clínicas em que pode haver aumento do rebordo osteoide do osso, com o tempo de mineralização normal. Por exemplo, em hipertireoidismo, HPP e doença de Paget, ocorre importante aumento da remodelação óssea, e, portanto, em dado momento, a quantidade de rebordo osteoide pode estar bastante aumentada, mas nestas situações o tempo de mineralização é normal, menor que 20 dias, não se caracterizando osteomalacia.

Concluindo, para se fazer o diagnóstico histopatológico de osteomalacia, é necessário detectar o aumento do rebordo osteoide associado a um aumento no tempo de mineralização, que só pode ser visto com a marcação com tetraciclina.

Tratamento e prevenção

Deve ser feito conforme a etiologia, da mesma maneira descrita no Capítulo 30 – Raquitismo, mas lembrando que as doses de manutenção de vitamina D para adultos são maiores que para as crianças [800 a 1.200 unidades internacionais (UI)/dia] e a ingestão de cálcio também deve ser maior (1.000 a 1.200 mg/dia).

É muito importante esperar a osteomalacia melhorar completamente e o osso mineralizar normalmente, antes de se pensar em introduzir algum bisfosfonato para o tratamento da osteoporose residual que pode restar após o tratamento da osteomalacia. Isso porque o uso de bisfosfonato pode piorar muito o quadro de uma osteomalacia, já que irá inibir ainda mais a formação óssea de um osso que está desmineralizado e necessitando de mineralização.

Sugestões de leitura

Bhan A, Rao AD et al. Osteomalacia as a result of vitamin D deficiency.*Endocrinol Metab Clin N Am* 2010;39:321-31.

Gifre L, Peris P et al. Osteomalacia revisited: a report on 28 cases. *Clin Rheumatol.* 2011;30(5):639-45.

Holick MF, Binkley NC et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine societ clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1911-30.

Jackson RD, Lacroix AZ, Gass M, Wallace RB et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk fractures. *N Engl J Med.* 2006;354:669-83.

Kuchuk NO, Pluijm SM, Van Schoor NM, Looman CW et al. Relationships of serum 25-hydroxyvitamin D to bo mineral density and serum parathyroid hormone and markers of bone turnover in older persons. *J Clin Endocrino Metab.* 2009;94: 1244-50.

Parfitt AM, Qiu S, Rao DS. The mineralization index – A new approach to the histomorphometric appraisal osteomalacia. *Bone.* 2004;35:320-5.

32

Displasia Óssea na Síndrome de McCune-Albright

Definição/etiologia

A síndrome de McCune-Albright é decorrente de uma mutação somática pós-zigótica (portanto, nunca herdada), autossômica dominante, do gene *GNAS1* (20q13.2-13.3), causando ativação da subunidade alfa da proteína G estimulatória (GS-alfa) em vários tecidos. No osso, essa mutação resulta na ativação de osteoblastos, que passam a produzir muito colágeno e matriz óssea, de forma desorganizada (trabéculas de formato alterado e colágeno com orientação modificada), de má qualidade, fibrosa e não mineralizada. Dessa maneira, o osso vai crescendo com conteúdo fibroso, não mineralizado, podendo comprimir estruturas vizinhas e causar sintomas. Ocorre uma expansão da linhagem osteoblástica, com osteoblastos morfológica e funcionalmente anormais que se acumulam na medula óssea, culminando em perda do tecido hematopoético e fibrose da medula. É uma doença congênita, que se manifesta durante a formação e o crescimento do esqueleto, mas, às vezes, as manifestações e os sintomas ficam mais evidentes com o crescimento, sendo detectados, na maioria das vezes, entre a puberdade e a segunda a terceira décadas de vida. A incidência é igual em homens e mulheres.

Como consequência da ativação osteoblástica, ocorre maior expressão do RANKL uma proteína de membrana ligante do RANK (receptor ativador do fator nuclear Kappa-B, presente nos pré osteoclastos). Uma vez feita a ligação do RANK com o RANKL, ocorre maior ativação osteoclástica, aumentando todo o remodelamento (não só a formação, mas também a reabsorção óssea). Além disso, são produzidas citocinas inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6), que também estimulam a atividade dos osteoclastos.

Classificação da displasia óssea

- Monostótica: se acometer apenas um osso. Quando acomete apenas o crânio é sempr considerada monostótica, mesmo que afete vários ossos cranianos
- Poliostótica: se acometer vários ossos diferentes.

Pacientes com a síndrome de McCune-Albright geralmente têm displasia óssea poliostótica. No entanto, a displasia óssea pode ocorrer também de forma monostótica em pacientes sem a síndrome, que apresentem apenas alteração óssea sem os outros componentes sindrômicos. Nos casos de displasia óssea isolada sem a síndrome, as formas monostóticas são as mais comuns.

Quadro clínico

Pode ser desde quadro leve, assintomático, descoberto de forma incidental em alguma radiografia ou exame do esqueleto (nestes casos, a conduta pode ser expectante, com orientação do paciente), até quadros graves, com comprometimento do osso causando dor óssea, fragilidade e risco de fraturas (p. ex., fraturas de fragilidade pelo osso de má qualidade e fraturas patológicas, sobre lesões císticas), deformidades (encurtamento de fêmur, escoliose, coxa vara, encurvamento da tíbia), crescimento ósseo com sintomas compressivos, dependendo do osso acometido. Pode haver formação de cistos, que, em alguns casos, são dolorosos e sangram (osso hipervascularizado). Quadros de displasia óssea poliostótica disseminada podem cursar com aumento de produção de fator de crescimento de fibroblasto 23 (FGF-23) e fosfatúria, que varia de leve a grave, levando à osteomalacia hipofosfatêmica por produção de FGF-23.

Geralmente, o quadro clínico se torna mais evidente na fase de crescimento ósseo. Portanto, na infância, é incomum haver alguma manifestação. Em geral, durante a puberdade e a juventude é que se faz o diagnóstico, e 75% dos locais acometidos pela densitometria óssea já estarão evidentes aos 15 anos de idade.

Os locais mais acometidos são a região metafisária do fêmur e a base do crânio (mais comum). Costelas, pelve e ossos longos também são acometidos comumente, e 50 a 90% dos pacientes com envolvimento craniano apresentam sinais de compressão de nervo óptico vistos em tomografia computadorizada (TC) de crânio, com estreitamento dos canais ópticos. No entanto, essa alteração encontrada na tomografia não

corresponde necessariamente à perda visual, e a cirurgia descompressiva será indicada apenas para aqueles pacientes que já tiverem comprometimento da visão. Essa é a consequência mais devastadora da displasia óssea, decorrente da compressão de nervo óptico pelo osso acometido.

Pode haver transformação maligna da lesão óssea (osteossarcoma, fibrossarcoma, condrossarcoma) em 0,1 a 4% dos casos.

Parece que os osteoblastos com mutação do gene *GNAS1* sofrem apoptose antes que as outras células, e por isso a doença começa a ficar mais branda com a idade. É possível que o uso de bisfosfonatos também seja capaz de acelerar a apoptose desses osteoblastos com mutação de *GNAS1*.

Investigação do paciente com quadro de displasia óssea

- Cintilografia de esqueleto: exame mais sensível para detectar os locais acometidos d esqueleto, conseguindo demonstrar a extensão da doença
- Radiografia dos ossos acometidos: expansão da medula, afilamento da cortical, presença de cistos, áreas heterogêneas, esclerose de alguns locais sugerindo áreas menos ativas, hipodensidade em áreas mais ativas, assimetria e heterogeneidade, matriz óssea em vidro polido, deformidades
- TC do osso acometido: pode mostrar a alteração patognomônica da displasia óssea – matriz em vidro polido, acometimento comum de base de crânio e ossos da face, de maneira assimétrica, com muita heterogeneidade, áreas de hipodensidade intercaladas com áreas de esclerose, cistos ósseos, espessamento do osso às custas de expansão medular, com cortical fina. Pode haver compressão de nervos cranianos e herniação de conteúdo da fossa posterior pelo forame magno
- Aumento de marcadores ósseos: tanto os de formação quanto os de reabsorção – fosfatase alcalina (FAL), osteocalcina, fragmentos aminoterminais do pró-colágeno 1 (P1NP), telopeptídio C-terminal (CTX)
- Avalia-se o diagnóstico de síndrome de McCune-Albright: neste caso, sempre haver displasia fibrosa poliostótica, manchas café com leite em um hemicorpo e alguma endocrinopatia hiperfuncionante relacionada com os hormônios que se ligam a receptores acoplados à proteína G, devendo-se rastrear puberdade precoce,

acromegalia, hipertireoidismo, síndrome de Cushing e hiperparatireoidismo primário

- Aumento da fosfatúria por hipersecreção de FGF-23: pode estar presente em quadro mais graves e difusos – é uma causa de osteomalacia hipofosfatêmica, que pode agravar o quadro da dor óssea e das fraturas.

Diagnóstico definitivo

Biopsia óssea para diagnóstico diferencial com tumores, mas que não diferencia a displasia óssea da doença de Paget. Deve-se ter cautela ao indicar a biopsia óssea nessa condição, já que existe o risco teórico de se estimular ainda mais a atividade metabólica, o remodelamento e o crescimento daquele local.

Pode haver aumento de marcadores de formação (principalmente FAL e P1NP) dependendo da extensão da doença.

Os exames de imagem e anatomopatológico da displasia óssea podem ser idênticos aos de um paciente com doença de Paget, sendo o quadro clínico, principalmente a idade de apresentação, que fará o diagnóstico diferencial entre essas duas condições.

O diagnóstico definitivo se dá por meio do estudo genético molecular, com detecção da mutação do gene *GNAS*, mas esse estudo não é amplamente disponível e, portanto, é raramente utilizado, devendo ser realizado apenas para pesquisa ou em caso de dúvida diagnóstica.

Achados do anatomopatológico

Os achados do anatomopatológico são: tecido ósseo rico em osteoblastos, altamente vascularizado, com matriz óssea e trabéculas desorganizadas, imaturas, sem orientação e desconexas, matriz fibrosa, hipocelular, com poucas células mesenquimais e deficiência ou ausência de colágeno circundante, mineralização deficiente, podendo haver aumento da espessura do rebordo osteoide, abundância de vasos sanguíneos e capilares e hipervascularização. O anatomopatológico não consegue fazer a diferenciação com doença de Paget em alguns casos, pois são doenças histologicamente muito parecidas.

Tratamento

- Casos assintomáticos podem ser apenas observados
- Casos sintomáticos podem ser tratados com bisfosfonatos por tempo indeterminado (depende da extensão e da gravidade), como proposto a seguir:
  - Pamidronato IV: ciclos de 3 dias de 60 mg ou 1 a 1,5 mg/kg/dia consecutivos, a cada 4 a 6 meses – mesmo protocolo da osteogênese imperfeita
  - Ácido zoledrônico na dose de 5 mg endovenoso anualmente
  - Bisfosfonatos orais para os casos mais leves que não precisarem de ciclos com bisfosfonatos intravenosos (IV)
  - Associar cálcio e vitamina D, nunca fornecendo bisfosfonatos para pacientes coı deficiência de cálcio ou de fosfato, pelo risco de piorar o defeito de mineralização e osteomalacia. Antes de administrar bisfosfonato, sempre se deve dosar cálcio, fósforo e vitamina D
  - Estudos mostram que os bisfosfonatos são muito bons para alívio da dor e reduçã dos marcadores de *turnover* ósseo. Parece que também melhoram a densidade mineral óssea (DMO) e reduzem o risco de fraturas de fragilidade. No entanto ainda há dúvidas sobre serem capazes de causar melhora da mineralização, preenchimento de áreas líticas de hipodensidade, melhora da espessura cortical e dos sintomas locais compressivos, melhora histopatológica e melhora dos exames de imagens das lesões, quando se comparam pacientes que usaram ou não a medicação
- Fisioterapia, exercícios físicos, terapia ocupacional.

O tratamento cirúrgico pode ser necessário no caso de fraturas, cistos grandes e sintomáticos, correção de deformidades e prevenção de fraturas patológicas. Pode haver necessidade de colocação de hastes no interior do fêmur, em caso de fraturas, para evitar deformidades muito grandes e possibilitar a função de sustentação e deambulação do membro. Antes de um tratamento cirúrgico, o ideal é proceder a um preparo com bisfosfonatos IV por 3 anos, se possível, para reduzir a atividade metabólica do osso e evitar que haja estimulação com piora do remodelamento do osso que será abordado cirurgicamente

Já foi demonstrado que se deve evitar o tratamento cirúrgico da displasia óssea em

crânio, devendo ser realizado apenas em casos de real compressão de nervo craniano sintomática, em que não se tem outra possibilidade de tratamento. Não se deve fazer tratamento cirúrgico de crânio profilático, ou seja, em pacientes com sinais de compressão de nervo em exame de imagem, mas assintomáticos. Estudos mostraram que esses pacientes apresentam deterioração clínica após tentativa de descompressão cirúrgica, com risco de piora visual e até cegueira, enquanto aqueles que foram apenas observados tiveram resultados futuros bem melhores. Então, a descompressão cirúrgica deve ser reservada aos casos sintomáticos, e mesmo assim com ressalvas, pois se trata de um procedimento difícil, de alto risco, além de poder haver piora visual subsequentemente.

Sugestões de leitura

Collins MT, Singer FR, Eugster E. McCune-Albright syndrome and the extraskeletal manifestations of fibrou dysplasia. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7(suppl. 1):S4.

Defilippi C, Chiappetta D, Marzari D, Mussa A, Lala R. Image diagnosis in McCune-Albright syndrome. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* 2006;19(2):561-70.

Kollerova J, Koller T, Zelinkova Z, Kostalova L, Payer J. Treatment of pathological bone fractures in a patient wit McCune-Albright syndrome. *Case Reports in Endocrinology*. 2013;article ID 589872:5.

Völkl TM, Dörr HG. McCune-Albright syndrome: clinical picture and natural history in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006;19(2):551-9.

Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV, Merino MJ, Friedman E, Spiegel AM. Activating mutations of the stimulator G protein in the McCune-Albright syndrome. *N Engl J Med.* 1991;325(24):1688-95.

33

Doença de Paget

Definição

A doença de Paget é relativamente comum, causada pela hiperativação dos osteoclastos em um osso específico ou apenas em uma parte óssea específica (doença de Paget monostótica – 10 a 35% dos casos) ou em vários ossos do esqueleto (doença de Paget poliostótica – 65 a 90% dos casos), que resulta em maior remodelamento ósseo naquele local, com aumento importante da reabsorção e, compensatoriamente, também da formação, que ocorre de forma desorganizada e caótica. Esse aumento do remodelamento pode ser assintomático ou cursar com sintomas como dor, osteoartrose, fraturas patológicas, crescimento e deformidades ósseas, compressões nervosas ou de outras estruturas, causando sintomatologia variada.

Patogênese

Aumento da quantidade e da atividade focal de osteoclastos, e consequente aumento de reabsorção e remodelamento ósseo em certos locais do esqueleto. Alguns locais são acometidos com maior frequência, com predomínio em esqueleto axial: pelve (70%), fêmur (55%), coluna lombar (53%), crânio (42%) e tíbia (32%), sendo este acometimento geralmente assimétrico. Como o remodelamento se torna muito acelerado, ocorre reabsorção intensa em alguns locais, formando pontos de "osteoporose focal", com osteólise e rarefação de osso. Nestes locais, há então estímulo para formação óssea, mas se forma um osso desorganizado, com as fibrilas de colágeno dispostas de forma casual e anárquica, sem ordem ou organização, produzindo um osso de baixa resistência mecânica, o qual mostra esclerose e expansão em outras regiões, formando um osso menos compacto, de baixa qualidade, com alto risco de deformidades e fraturas patológicas. A medula óssea se torna rica em fibrose e vasos

sanguíneos. Algumas hipóteses existem para explicar esse aumento de atividade dos osteoclastos:

- Aumento da sensibilidade de precursores séricos de osteoclastos ao estímulo para virarem osteoclastos – como vitamina D e ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa-B (RANKL): estudos com células mesenquimais desses pacientes mostram que elas têm maior facilidade em se transformar em osteoclastos, se comparadas às células mesenquimais de indivíduos normais
- Aumento do nível sérico de RANKL nesses pacientes
- Redução da apoptose dos osteoclastos
- Alterações da expressão genética dos osteoblastos desses pacientes, contribuindo pa algumas modificações no *turnover* ósseo.

Epidemiologia

A prevalência é de 1 a 2% da população branca acima de 55 anos. Ao se considerar adultos acima de 80 anos, essa prevalência aumenta, acometendo 8% dos homens e 5% das mulheres dessa faixa etária.

Fatores de risco

- Algumas mutações genéticas são: *SQSTM1* e *TNFRSF11A*
- História familiar: presente em 15 a 30% dos pacientes. O risco aumenta 7 a 10 vezes se houver parente de primeiro grau afetado. Deve-se rastrear os parentes de primeiro grau acima de 40 anos de idade das pessoas afetadas com cintilografia óssea
- Algumas infecções: *Paramyxovirus*, sarampo, vírus sincicial respiratório, algumas viroses e zoonoses
- Ingesta pobre em cálcio
- Deficiência de vitamina D
- Exposição a algumas toxinas ou fatores ocupacionais
- Sobrecarga mecânica repetitiva sobre o osso
- Idade

- Sexo (o risco em homens é maior, 3:2)
- Etnia
- Região geográfica: Inglaterra, Europa, América, países anglo-saxões. Raro na Áfric na Ásia.

Quadro clínico

- Assintomático – na maioria dos casos (90%)
- Dor óssea pelo aumento da atividade metabólica (caracteristicamente em repouso, piora à noite e ao se utilizar o membro acometido). É o sintoma mais comum. Ao contrário da dor da osteoartrose, não ocorre nas articulações, e não piora com o movimento articular. É uma dor que melhora após a administração de bisfosfonatos:
  - As alterações ósseas e deformidades podem cursar com osteoartrose nas articulações próximas ou até nas articulações dos membros contralaterais, que ficam sobrecarregados. Às vezes é difícil diferenciar se a dor do paciente decorre de aumento da atividade metabólica da doença ou é causada pela artrose secundária
- Calor sobre a pele que recobre um osso acometido, pela hipervascularização do oss
- Fraturas patológicas
- Deformidades ósseas: encurvamento lateral do fêmur, encurvamento frontal da tíbia, cifose
- Hidrocefalia, bossa frontal, cefaleia, aumento de tamanho da cabeça, se houver acometimento dos ossos do crânio, compressão de nervos cranianos, hipertensão intracraniana
- Problemas dentários, caso haja crescimento excessivo da maxila e mandíbula
- Osteoartrose
- Síndromes compressivas: compressão de nervos ou de outras estruturas. Pode cursa com surdez (12 a 50% dos pacientes), zumbido, perda visual, estreitamento de canal medular e paraplegia
- Osteossarcoma e outros tumores ósseos: prognóstico muito ruim, a grande maioria morre em 1 a 3 anos por doença metastática. A incidência é de 1% em pessoas com doença de Paget leve, mas pode chegar a 10% em pessoas com doença de Page

grave e disseminada
- Insuficiência cardíaca de alto débito, por ser o osso ricamente vascularizado: muito rara atualmente, apenas em casos muito extensos.

Achados laboratoriais e em exames de imagem

- Aumento importante de fosfatase alcalina (FAL), exceto em pacientes com doença monostótica ou em doença fora de atividade. Nestes casos, a FAL pode estar normal
- Elevação dos demais marcadores de *turnover* ósseo. Os fragmentos aminoterminais pró-colágeno 1 (P1NP) podem ser utilizados no caso de pacientes com hepatopatia e com FAL aumentada devido à fração hepática. Osteocalcina não é um bom marcador para doença de Paget, nem telopeptídio C-terminal (CTX). Existe uma desproporcionalidade entre os níveis de FAL e de osteocalcina
- Existe o CTX alfa, do osso formado recentemente, que não é dosado, e o CTX beta, osso antigo, sendo este dosado. Como na doença de Paget, pela alta taxa de remodelamento, a maior parte do osso é recentemente formada, o CTX dosado não se eleva tanto, não tendo boa correlação com a atividade da doença, como acontece com a FAL
- A elevação dos marcadores é diretamente proporcional à extensão e à intensidade d acometimento, e pode ser utilizada tanto para diagnóstico quanto para seguimento durante o tratamento do paciente
- Pacientes com acometimento do crânio caracteristicamente costumam ter níveis de FAL muito aumentados, chegando a 10 vezes o valor da normalidade
- Se houver hipercalcemia, investigar imobilização ou hiperparatireoidismo primário (associado em até 10 a 15% dos casos), pois a doença de Paget em si não causa hipercalcemia primariamente (não provoca distúrbios no metabolismo do cálcio e fósforo).

Radiografias. Imagem de osteosclerose (hiperdensidade) alternando com áreas de osteólise (hipodensidade), expansão óssea, aumento do diâmetro do osso, espessamento da cortical, “osteoporose circunscrita” – locais focais de reabsorção óssea e hipodensidade, deformidades em ossos acometidos, pseudofraturas em locais de

convexidade de ossos acometidos, nos quais há maior sobrecarga mecânica.

Cintilografia. Aumento de captação nos locais acometidos. É um exame mais sensível que a radiografia, mostrando acometimento em estágios mais precoces, e consegue delimitar melhor quais são as regiões do esqueleto acometidas.

Tomografia computadorizada (TC) de crânio. Espessamento da cortical, acometimento geralmente bilateral, de qualquer região do crânio, ultrapassando linhas de sutura, alternância entre locais de hipertransparência (regiões osteolíticas) e esclerose óssea. Algumas alterações ajudam a fazer o diagnóstico diferencial entre doença de Paget e displasia óssea de crânio: idade do paciente (mais jovem na displasia óssea, mais idoso na doença de Paget), presença de matriz óssea do crânio formando imagem em vidro polido (muito específico de displasia óssea, sendo um sinal clássico desta doença), simetria do acometimento craniano (geralmente o acometimento na doença de Paget é simétrico, e na displasia costuma ser bem assimétrico), acometimento de seios paranasais (muito frequente em displasia, raro na doença de Paget), espessura da cortical (na displasia, ocorre aumento da espessura do crânio, à custa de crescimento da camada situada entre as duas tábuas corticais; na doença de Paget, ocorre espessamento das duas tábuas ósseas da cortical do crânio, geralmente a tábua interna se torna mais espessa que a externa), envolvimento do seio esfenoidal, da maxila, da órbita e da cavidade nasal (muito mais frequentes em displasia), presença de alguma massa de tecido conjuntivo (pode aparecer na displasia, um acúmulo de tecido conjuntivo fibroso, que não está presente em Paget) e presença de cistos (lesões líticas > 2 cm) na parede craniana (bem mais comum em displasia).

Diagnóstico

Exames de imagem compatíveis e FAL elevada (não obrigatória, mas, se aumentada, sugere muito essa condição). Nos casos duvidosos, a biopsia óssea pode ajudar, mas raramente é necessária. A cintilografia avalia se a doença é mono ou poliostótica e define os locais acometidos. Geralmente, os locais acometidos ao diagnóstico se mantêm ao longo da vida do paciente, sendo muito raro que novos ossos sejam acometidos ao longo de seu seguimento. É necessária a realização de uma radiografia de todos os locais alterados na cintilografia, para analisar se o acometimento é compatível com doença de Paget ou se pode ser outra doença, haja vista que a

cintilografia é muito sensível, mas pouco específica.

A tomografia computadorizada e a ressonância magnética geralmente também não são necessárias, sendo solicitadas apenas em situações de alguma fratura ou algum acometimento não tão bem visível à radiografia, ou na suspeita de osteossarcoma.

Na tomografia por emissão de pósitrons (PET-TC), as lesões do Paget não costumam captar muito, diferente do que ocorre em metástases ósseas.

Achados ao anatomopatológico

Aumento do número de osteoclastos, do tamanho dessas células e da quantidade de núcleos e nucléolos, além da presença de inclusões nucleares em seu interior. Há grande aumento da atividade reabsortiva. Ocorre também maior formação óssea, sendo esta caótica e desorganizada. O osso se torna muito vascularizado, e há muita fibrose na região medular. Geralmente, o anatomopatológico não é capaz de diferenciar doença de Paget de displasia óssea, pois os achados podem ser os mesmos. A biopsia será importante para diferenciar de quadros de tumores ósseos. O que mais ajuda no diagnóstico diferencial entre doença de Paget e displasia óssea é a idade do paciente.

Tratamento

Indicado principalmente para o controle da dor óssea e dos sintomas ósseos, além dos casos de hipercalcemia induzidos por imobilização e no preparo para procedimentos cirúrgicos. Deve-se tratar apenas se houver sintomas ou alterações laboratoriais importantes. Porém, alguns autores recomendam tratar mesmo os casos assintomáticos, visando evitar a progressão da doença com sintomas e deformidades, principalmente quando as lesões apresentam riscos de fratura (p. ex., fêmur) ou acometimento de vértebras (pelo risco de estenose medular) e de base do crânio (pelo risco de perda da audição).

Bisfosfonatos. Reduzem a remodelação óssea e a dor óssea dos pacientes. Também melhoram as lesões líticas, consolidam as pseudofraturas e normalizam a histologia óssea. Portanto, teoricamente deveriam melhorar as complicações a longo prazo dessa doença. No entanto, ainda faltam estudos para comprovar que os bisfosfonatos

realmente resultem em melhora e prevenção das complicações a longo prazo. Estudos não mostraram diferença entre os pacientes que usavam e os que não usavam bisfosfonatos na incidência de fraturas, necessidade cirúrgica, perda auditiva ou qualidade de vida a médio prazo (estudos de 3 anos). Recomenda-se manter um nível sérico adequado de vitamina D e ofertar cálcio por, pelo menos, 10 dias após a dose, para evitar hipocalcemia devido ao uso de bisfosfonatos. Após a medicação, deve-se dosar FAL nos tempos 0, 1, 6 e 12 meses. Objetiva-se manter a FAL em 75% do limite superior da normalidade. Depois que se atingir esse valor, é o momento de fazer nova dose do bisfosfonato. Quanto maior a supressão da FAL, mais duradoura é a remissão da doença. Geralmente se trata durante 3 a 5 anos, mas nos casos muito extensos pode ser necessário um tratamento de vários anos ou por toda a vida. Apesar de o tratamento não melhorar as deformidades já estabelecidas, percebe-se que, com ele, o osso se esfria, o metabolismo se reduz e a cintilografia e a FAL se normalizam.

- Ácido zoledrônico 5 mg intravenoso (IV) em 15 min, anualmente. É a medicação de escolha, de primeira linha, mais potente, com início de ação mais rápido, maior porcentagem de resposta (96% de resposta e 89% de normalização da FAL em 6 meses), maior manutenção de resposta a longo prazo após a dose (maior tempo de retenção do bisfosfonato no esqueleto)
- Pamidronato 60 a 90 mg/dia IV, em soro fisiológico (SF) 250 a 500 mℓ, em 4 h, por dias consecutivos, podendo repetir a dosagem conforme necessário
- Bisfosfonatos orais: alendronato 40 mg/dia durante 6 meses, risendronato 30 mg/dia durante 2 meses – em doses muito altas
- Ibandronato não foi aprovado para doença de Paget
- O tratamento com bisfosfonatos é mandatório no pré-operatório de cirurgias ósseas eletivas, pois é capaz de reduzir a vascularização do osso e o sangramento no intraoperatório. O ideal é que a cirurgia ortopédica aconteça pelo menos 6 meses após a dose do bisfosfonato.

Calcitonina. Também reduz a reabsorção e melhora a dor óssea. Hoje em dia é pouco usada pela sua curta meia-vida, menor potência, quando comparada aos bisfosfonatos, e taquifilaxia, mas pode ser útil para ajudar no controle de dor.

- 100 unidades internacionais (UI), subcutânea ou intramuscular (IM) 1 vez/dia

- 200 UI intranasal 1 vez/dia.

Analgésicos, anti-inflamatórios, acupuntura, fisioterapia, hidroterapia e terapia elétrica. Ajudam no controle da dor causada pela osteoartrose secundária ou pelas deformidades causadas pela doença (dor do tipo mecânica, e não dor por maior atividade metabólica do osso).

Cirurgia ortopédica. Indicada para correção de deformidades estabelecidas. Sempre estabelecer tratamento com bisfosfonato previamente à cirurgia, para ajudar a reduzir a vascularização óssea e, portanto, o sangramento no intraoperatório.

Seguimento

O seguimento é feito com dosagem de FAL, com o objetivo de normalizar ou, pelo menos, chegar o mais próximo do normal. Se houver hepatopatia, pode-se continuar o seguimento com a dosagem do P1NP. Alguns centros optam por repetir a dose do bisfosfonato sempre que a FAL começa a se elevar novamente. Outros o fazem quando o paciente volta a apresentar sintomas relacionados com a doença. Nenhum desses dois tipos de conduta se mostrou mais benéfico do que o outro até o momento.

Geralmente não é necessária a contínua repetição de radiografia ou cintilografia óssea, exceto nos casos de piora ou sintomatologia nova. Isso porque a cintilografia se mantém captante nas áreas alteradas mesmo após o tratamento adequado e bom controle clínico e bioquímico da doença.

Sugestões de leitura

Ferraz-de-Souza B, Correa PHS. Diagnosis and treatment of Paget's disease of bone: a minirreview*Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013;57(8):577-82.

Langston AL, Campbell MK, Fraser WD et al. Randomized trial of intensive bisphosphonate treatment versu symptomatic management in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res.* 2010;25:20-31.

Ralston SH, Langston AL, Reid IR. Pathogenesis and management of Paget's disease of bone*Lancet.* 2008;372:155-63.

Reid IR, Hosking DJ. Bisphosphonates in Paget's disease. *Bone.* 2011;49:89-94.

Siris ES, Lyles KW, Singer FR, Meunier PJ. Medical management of Paget's disease of bone: indications fo treatment and review of current therapies. *J Bone Miner Res.* 2006;21(suppl. 2):P94-98.

Sundaram M. Imaging of Paget's disease and fibrous dysplasia of bone.*J Bone Miner Res.* 2006;21(suppl. 2):P28-

P30.

Theodorou DJ, Theodorou SJ et al. Imaging of Paget disease of bone and its musculoskeletal complications: review
AJR. 2011;196.

34

Osteogênese Imperfeita

Definição

A osteogênese imperfeita é uma doença genética do tecido conectivo devido à síntese de um colágeno tipo 1 de má qualidade ou em quantidade reduzida. Como consequência, os cristais de hidroxiapatita não conseguem entrar adequadamente nas lacunas do colágeno para mineralizá-lo, e o tecido conectivo se torna frágil. O osso fica então com qualidade e mineralização prejudicadas, cursando com alto risco de fraturas de fragilidade. Há um grande espectro de gravidade da osteogênese imperfeita, variando desde casos gravíssimos e letais por fraturas intraútero, até casos muito leves, com poucas fraturas ao longo da vida e sem outros acometimentos.

O colágeno é a maior proteína do corpo e há várias mutações descritas para o seu gene, e muitas destas nem chegam a cursar com algum quadro clínico. A osteogênese imperfeita pode ser causada por mutação na estrutura da proteína do colágeno (tipos 2 e 4), na quantidade do colágeno (tipo 1), ou mutações que causam mudanças conformacionais pós-translacionais do colágeno (tipos 5 a 8).

Incidência

A incidência é de 1:15 a 20 mil nascimentos.

Diagnóstico

O diagnóstico é clínico. A pesquisa genética das mutações só é feita em protocolos de pesquisas, e ainda é muito cara.

Quadro clínico

- Fraturas: história pessoal de fraturas de fragilidade que se iniciam desde a infância (pode inclusive iniciar intraútero, mas geralmente depois que a criança começa a andar), persistem durante a infância e geralmente cessam na época da puberdade, quando o estrógeno aumenta o diâmetro do osso. Podem voltar a aumentar nas mulheres pós-menopausa, quando ocorre superposição da fragilidade decorrente da osteogênese imperfeita com a fragilidade decorrente da perda óssea pós-menopausa. Os ossos que sofrem mais fraturas são os longos dos membros. Pode haver dor óssea pelas fraturas típicas, por microfraturas ou deformidades ósseas. As fraturas geralmente são diafisárias (na metade do osso, que é o ponto de maior pressão)
- Deformidades ósseas: escoliose, macrocefalia, alterações torácicas (tórax em barril ou *pectus escavatum*)
- Baixa estatura: geralmente a pessoa fica com baixa estatura, não alcançando a estatu alvo
- Alteração da dentição: dentiogênese imperfeita (dentes com coloração mais acinzentada, fracos, que se desgastam, esfarelam, caem e quebram com facilidade, com necessidade de colocação de implantes e resinas). Podem acontecer em qualquer tipo de osteogênese imperfeita e não têm relação com a gravidade da doença
- Perda auditiva bilateral a partir dos 20 anos, por defeito na condução dos ossículos ouvido. A perda auditiva pode acometer qualquer tipo de osteogênese imperfeita, e pode ser mista, do tipo condutiva ou neurossensorial. Geralmente bilateral, entre 20 e 40 anos. Aos 50 anos, 50% dos pacientes têm perda auditiva
- Esclera azulada
- Frouxidão ligamentar, com hiperextensibilidade das articulações
- História familiar positiva (grande maioria dos casos com transmissão autossômica dominante). No entanto, muitos pacientes não têm história familiar, pois muitos casos consistem em mutação *de novo*
- Intolerância ao calor e baixo peso, pois o aumento do remodelamento ósseo resulta e aumento importante do metabolismo energético
- Aumento de leptina (não se sabe o motivo), causando anorexia e baixo peso, mas co menstruações normais nas meninas apesar desse baixo peso

- Complicações respiratórias: pneumonias de repetição são comuns, principalmente em crianças, e doença pulmonar restritiva com *cor pulmonale* em adultos. Isto se deve a um conjunto de fatores, como deformidades importantes na caixa torácica por escoliose grave, múltiplas fraturas de costelas, deformidades de esterno e de caixa torácica, associados a alterações do parênquima pulmonar pelas mutações do colágeno tipo 1, tudo isso culminando em um pulmão menos elástico, resultando em dificuldade respiratória, que geralmente é uma das principais causas de mortalidade dessa população
- Complicações cardiovasculares: dilatação valvar, insuficiência valvar (95% tem insuficiência mitral ou tricúspide, mesmo que assintomáticos), dilatação aórtica. É muito comum haver disfunção diastólica pela disfunção do colágeno, produzindo um tecido muscular cardíaco mais duro e menos elástico. Pode haver defeitos de septo atrial, além de hipertrofia de parede de ventrículo esquerdo.

Etiopatogenia

Há mais de 800 tipos diferentes de mutações descritas para esta doença, sendo 85 a 90% dos casos resultantes de transmissão autossômica dominante, com mutação nos genes *COL1A1* ou *COL1A2*, que causam alteração na proteína do colágeno tipo 1 (presente na matriz da pele, osso, tendões e ligamentos), passando a formar um colágeno em menor quantidade ou alterado estruturalmente. Há 5% de casos de transmissão autossômica recessiva, quando a mutação fica em proteínas que interagem com o colágeno tipo 1 na sua fase pós-translacional, alterando, por exemplo, dobramentos, transporte intracelular ou incorporação do colágeno na matriz. Muitos casos serão mutação *de novo*. E alguns pacientes ainda não tiveram suas mutações identificadas.

Como consequência, ocorre redução da massa óssea e da força e resistência do osso, o que resulta em fragilidade, suscetibilidade a fraturas, deformidades e déficit no crescimento ósseo.

O nosso organismo dispõe de um mecanismo que promove melhoras contínuas desse colágeno de má qualidade sintetizado. No adulto com remodelamento ósseo normal, o organismo consegue fazer melhoras progressivas na estrutura do colágeno. Em situações em que o remodelamento é muito aumentado, como na infância,

adolescência ou pós-menopausa, o organismo não consegue corrigir os erros do colágeno na mesma velocidade em que o osso se remodela, de modo que o colágeno acaba ficando pior e o osso mais frágil, sendo, portanto, os momentos em que o risco de fratura é maior. Por isso, com o tratamento da osteogênese imperfeita, tenta-se reduzir o remodelamento do osso, para que o organismo consiga acompanhar este remodelamento e promover melhoras contínuas na estrutura da molécula de colágeno.

Além disso, o estrógeno é importante para hidroxilar adequadamente as moléculas do colágeno. Na pré-puberdade e na menopausa, essa hidroxilação pode ser deficiente e cursar com qualidade pior ainda do colágeno, explicando a maior incidência de fraturas nessas épocas.

Classificação da osteogênese imperfeita pelos critérios de Sillence

Tipo 1. É o subtipo mais comum e brando, e cursa com fraturas que se iniciam na infância, quando a criança começa a andar. Os pacientes melhoram muito na puberdade. Metade deles sofre perda auditiva aos 20 anos, e pode ter dentiogênese imperfeita (tipo B) ou não (tipo A). Geralmente o paciente tem esclera azulada e hiperextensibilidade articular.

Esse subtipo não cursa com baixa estatura e as deformidades ósseas também são mais leves. É causado por mutações autossômicas dominantes, geralmente por haploinsuficiência do colágeno tipo 1 (ou seja, menor quantidade de colágeno tipo 1, pois um alelo apenas é insuficiente para a produção da quantidade necessária de colágeno). Esse tipo é muito brando e não demanda tratamento com bisfosfonatos, exceto se cursar com três ou mais fraturas ao ano. Observação: a mutação dos dois alelos (ausência completa de colágeno tipo 1) é incompatível com a vida.

Tipo 2. Geralmente é letal intraútero, ou os bebês morrem poucos meses após o nascimento, pois o osso está muito comprometido, extremamente fraco e pode evoluir com muitas fraturas intraútero. Os bebês costumam nascer prematuros, pequenos para a idade gestacional e com deformidades de ossos longos, ossos do crânio extremamente frágeis e fontanelas muito abertas. A esclera é azulada. Em geral, morrem com infecções e intercorrências respiratórias, por malformações de costelas, tórax pequeno

e alterações pulmonares pelo defeito no colágeno.

Tipo 3. É também uma forma muito grave, progressivamente deformante, porém sem causar morte intraútero. Cursa com dezenas a centenas de fraturas na vida, por causa de um osso extremamente frágil que pode se deformar inclusive com as próprias contrações musculares. Aparecem inúmeras deformidades, escoliose grave e dificuldade na locomoção, e o paciente pode ficar dependente de cadeira de rodas. A baixa estatura é muito grave (altura pré-puberal). Necessitam de reabilitação fisioterápica e ortopédica contínua para permitir manutenção da deambulação. A maioria não tem redução da sobrevida, mas alguns casos podem ter doença respiratória grave, levando ao óbito precoce. Há indicação de uso de bisfosfonatos.

Tipo 4. É um tipo de gravidade intermediária entre os tipos 1 e 3. Geralmente apresenta-se com muitas fraturas na infância, deformidade em membros e baixa estatura (mas compatível com fase puberal), necessitando de reabilitação fisioterápica e ortopédica. No entanto, o quadro clínico melhora muito na puberdade, e esses pacientes são capazes de manter mobilidade e independência, sem redução da sobrevida. Às vezes pode ser difícil diferenciar entre tipo 1 e tipo 4, sendo a presença ou não de baixa estatura que vai ajudar nessa diferenciação. O tipo 4 também indica tratamento com bisfosfonatos.

Tipos 5 e 6. O fenótipo é semelhante ao tipo 4, mas não tem mutações estruturais na molécula do colágeno tipo 1. As mutações ocorrem em proteínas que interferem na dobradura da molécula para garantir sua conformação espacial pós-translacional. Os pacientes têm esclera e dentição normal. O tratamento é feito com bisfosfonatos.

Tipos 7 e 8. Os fenótipos são graves, semelhantes aos dos tipos 2 e 3, mas a herança é autossômica recessiva. O tratamento é feito com bisfosfonatos e associado à reabilitação ortopédica e fisioterápica.

Exames de imagem

Os pacientes com osteogênese imperfeita geralmente apresentam quadro de baixa massa óssea/osteopenia. As corticais são finas e, nos casos com maior gravidade, há encurvamento dos ossos longos, com maior comprometimento dos membros inferiores. Pode haver sequelas das fraturas prévias consolidadas e geralmente há achatamento central nas vértebras, mesmo nos casos leves (tipo 1), sendo T12-L1 as primeiras

vértebras a se achatarem, por serem o local de maior sobrecarga mecânica. Pode haver também achatamento anterior ou até da vértebra toda, conforme a gravidade da doença, e escoliose pela frouxidão dos ligamentos paravertebrais.

O Z-escore da densitometria óssea é útil para seguimento do paciente, e também para avaliar melhor sua provável classificação, uma vez que o desvio padrão do Z-escore tem correlação com a gravidade da doença. O tipo 1 geralmente tem Z-escore entre –1 e –2, o subtipo 4, geralmente entre –2 e –4, e o subtipo 3, geralmente entre –3 e –6.

Nos adultos, a maioria tem T-escore compatível com osteopenia. Os casos compatíveis com osteoporose têm risco de fratura bem maior (é um fator de mau prognóstico), e nos casos mais graves, com Z ou T-escores mais baixos (< –3,5), há maior risco de comprometimento de ossos da base do crânio (presentes em 25% dos pacientes). Este comprometimento pode ser grave, causando a compressão de estruturas da fossa posterior, malformações de Chiari, invaginação basilar (protrusão do processo odontoide no forame magno), impressão basilar, platibasia (que é a alteração mais comum) e hidrocefalia. O maior fator de risco para o desenvolvimento destas alterações é o Z-escore, e não o tipo de osteogênese imperfeita, o tipo de mutação ou o uso ou não de bisfosfonato.

Eventualmente, podem ocorrer as “formações em pipoca” na radiografia dos ossos, que são linhas escleróticas, brancas, arredondadas, que representam fragmentação nas placas de crescimento dos ossos longos, e, portanto, ficam sempre nas regiões metafisárias.

Pode haver também a presença de ossos *wormianos*, que são linhas formando ladrilhos na radiografia de crânio. A presença de ossos *wormianos* é normal até 2 a 3 anos de idade. Acima disso, passa a ser bem típico de osteogênese imperfeita.

Investigação

- Bioquímica do cálcio: geralmente é normal, mas pode haver hipercalcemia, se a reabsorção óssea estiver muito aumentada ou ocorrer imobilização. É útil para garantir que o paciente está com aporte suficiente em cálcio e vitamina D
- Marcadores de remodelação: geralmente estão dentro dos limites da normalidade pa

a faixa etária. No entanto, casos mais graves (tipo 3) costumam ter telopeptídio C-terminal (CTX) um pouco maior. A fosfatase alcalina pode estar um pouco elevada após episódios de fraturas

- Densitometria óssea: a maioria dos pacientes tem baixa massa óssea/osteopenia. O valor da densidade mineral óssea (DMO) tem significância prognóstica, pois quanto menor, maior o risco de fraturas, além de ser útil para seguimento do paciente
- Densitometria de corpo inteiro: avaliam-se massa muscular e massa óssea total
- Cintilografia óssea: avaliar áreas metabolicamente mais comprometidas
- Ultrassonografia de rins e vias urinárias: pode haver litíase pela calciúria causada pelo excesso de reabsorção óssea
- Radiografias de crânio, coluna torácica, lombar posteroanterior e perfil, e de áreas afetadas. A grande maioria dos pacientes terá fratura por achatamento de vértebras, mas como estas fraturas geralmente são assintomáticas, é necessária a realização de exames de imagem para o diagnóstico.

Diagnóstico diferencial

O principal diagnóstico diferencial da osteogênse imperfeita é a osteoporose idiopática juvenil. Na osteoporose idiopática juvenil, as fraturas ocorrem principalmente em metáfise (na osteogênese imperfeita, ocorrem mais em diáfise). Para se dar o diagnóstico de osteoporose juvenil, é preciso ter uma baixa massa óssea associada à presença de pelo menos uma doença de base ou fator de risco importante que possa causar aumento da reabsorção óssea (caso contrário, só se caracteriza como baixa massa óssea), sendo necessário observar perda de DMO em densitometrias consecutivas. Com o tempo, há grande melhora espontânea dessa condição, o que, muitas vezes, torna esse diagnóstico retrospectivo.

Histopatológico

Mostra redução no volume de osso trabecular, aumento do número de osteoblastos e osteoclastos e aumento do remodelamento, com muita reabsorção e muita superfície de formação, mas com a reabsorção óssea maior que a formação óssea.

Tratamento

- Deve-se otimizar a ingestão de cálcio e vitamina D
- Durante a infância, para os subtipos 3 e 4 preconiza-se o uso do pamidronato, 0,5 a 1 mg/kg/dia durante 3 dias, intravenoso (IV) a cada 2 a 4 meses, desde o diagnóstico até a puberdade. São ciclos de 3 dias, cada dia com 4 h de infusão. No primeiro dia, a dose é de 0,5 mg/kg, e nos dias seguintes, de 1 mg/kg. Nos próximos ciclos, a dose será sempre 1 mg/kg/dia. O objetivo é que o medicamento possa reduzir as fraturas e as deformidades. Ainda não há estudos com outros tipos de bisfosfonatos, nem IV nem via oral (VO) e não se sabe quais doses dos outros bisfosfonatos seriam preconizadas e seguras para crianças. Geralmente, suspende-se o bisfosfonato após a puberdade, objetivando-se evitar que o paciente tenha perda de massa óssea durante a vida adulta (sempre otimizar a ingesta de cálcio e vitamina D). É comum que em algum momento da vida haja a necessidade de se reintroduzir o uso de algum bisfosfonato (geralmente oral), dependendo do acompanhamento da densitometria, marcadores, fraturas, menopausa etc. Parece que o uso de bisfosfonato na infância não prejudica o crescimento estatural e nem atrapalha a consolidação de novas fraturas, e histologicamente o uso de bisfosfonatos nas crianças com osteogênese imperfeita demonstrou ser capaz de aumentar o número de trabéculas ósseas, a espessura cortical e o Z-escore. Talvez seja capaz de reduzir o número de fraturas e a dor óssea (achados observacionais, mas ainda não comprovados em grandes estudos). Ao melhorar a dor, o uso dos bisfosfonatos permite que o paciente volte a ficar de pé e movimentar-se, com isso estimulando a musculatura para que possa fortalecer o osso. Esse tratamento está indicado apenas para os tipos 3 e 4, ou no tipo 1, se houver três ou mais fraturas por ano
- Deve-se evitar que a criança participe de educação física e atividades de impacto e que possam causar fraturas, além de esportes que envolvam contato físico
- Se a paciente engravidar, deve-se indicar o parto cesáreo, para não fraturar a bacia
- Deve-se sempre incentivar terapia física e fisioterapia, para fortalecimento muscular, garantir boa capacidade aeróbica e condições de manter a mobilidade. Natação é um bom exercício para esses pacientes, por ser uma atividade física sem impacto e não competitiva
- Tratamentos ortopédicos para fraturas e deformidades, por exemplo, haste teloscopa

para fêmur
- Pode-se tentar reposição de hormônio do crescimento (GH) para o tratamento da bai estatura. Algumas crianças conseguem aumentar significativamente sua velocidade de crescimento
- Seguimento com otorrinolaringologista e dentista para tratamento das afecções otológicas e odontológicas.

Prognóstico

Depende do tipo da osteogênese imperfeita (letal no tipo 2, pior no tipo 3 e melhor no tipo 1), da DMO (quanto menor, maior o risco de fraturas, sendo que a DMO do corpo inteiro se mostrou mais preditivo do risco de fraturas do que a DMO da coluna ou fêmur, quando analisados isoladamente), do sexo (os homens sofrem menos fraturas que as mulheres) e do índice de massa corporal (IMC; quanto maior, menor o risco de fraturas).

Sugestões de leitura

Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, Marini JC. New perspectives on osteogenesis imperfecta*Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(9):540-57.

Gerber LH, Binder H, Weintrob JC et al. Rehabilitation of children and infants with osteogenesis imperfecta: A program for ambulation. *Clin Orthop Relat Res.* 1990;251:254-62.

Glorieux FH. Treatment of osteogenesis imperfecta: who, why, what? *Horm Res.* 2007;68(5):8-11.

Papapoulos SE, Cremers SC. Prolonged bisphosphonate release after treatment in children*N Engl J Med* 2007;356(10):1075-6.

Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet.* 2004;363 (9418):1377-85.

Ward LM, Rauch F, Whyte MP et al. Alendronate for the treatment of pediatric osteogenesis imperfecta: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2): 355-64.

Zeitlin L, Rauch F, Travers R, Munns C, Glorieux FH. The effect of cyclical intravenous pamidronate in children ar adolescents with osteogenesis imperfect type V. *Bone.* 2006;38(1): 13-20.

35

Hiperparatireoidismo

Hiperparatireoidismo primário

O hiperparatireoidismo primário (HPP) caracteriza-se pela secreção inapropriadamente elevada de paratormônio (PTH) por alteração no *setpoint* do cálcio. Esta disfunção pode ocorrer por uma alteração molecular no *setpoint* de um clone de células paratireoidianas que passa a se proliferar (formando um adenoma de paratireoide), pelo aumento difuso (e não clonal) do número de células paratireoidianas (formando uma hiperplasia de paratireoides), ou por ambos.

Diagnóstico

O diagnóstico de hiperparatireoidismo primário é bioquímico, confirmado pelo achado de hipercalcemia PTH-dependente (cálcio elevado na vigência de PTH > 30 pg/mℓ) com fração de excreção urinária do cálcio maior que 1%. Nos casos de hipercalcemia PTH dependente com fração de excreção de cálcio < 1%, faz-se o diagnóstico de hipercalcemia hipocalciúrica familiar (ver o Capítulo 39 – Hipercalcemia). A fórmula para o cálculo da fração de excreção do cálcio é:

(Ca urinário 3 creatinina [Cr] plasma)/(Ca plasma 3 Cr urinária)

O PTH no hiperparatireoidismo primário geralmente é alto ou no limite superior da normalidade. Em alguns casos, pode estar dentro do valor de referência da normalidade, mas nunca no terço inferior. As hipercalcemias com PTH no terço inferior da normalidade (< 30 pg/mℓ) são denominadas hipercalcemias PTH-independentes e não são causadas por HPP.

Apesar do valor de referência do PTH nos laboratórios ser único para todas as idades, sabe-se que o valor de PTH geralmente aumenta com o passar dos anos e, portanto, um valor de PTH no limite superior da normalidade em pacientes jovens

(menos de 45 anos) deve chamar a atenção, podendo ser normal para um idoso. Em jovens, o PTH idealmente não deveria ultrapassar o valor de 45 pg/mℓ.

Outras condições que cursam com hipercalcemia PTH-dependente (e, portanto entram no diagnóstico diferencial do HPP) são o hiperparatireoidismo terciário da doença renal e o uso de lítio ou de diuréticos tiazídicos. O lítio age nas paratireoides mudando o *setpoint* da calcemia e aumentando a reabsorção renal de cálcio, causando um hiperparatireoidismo que pode regredir após a suspensão do seu uso. Os tiazídicos causam também aumento da calcemia devido à maior reabsorção renal de cálcio, mas sem alterar o PTH. Essa alteração também se normaliza após a suspensão do diurético.

Hiperparatireoidismo normocalcêmico

Apesar de a grande maioria dos casos de HPP cursar com hipercalcemia, é importante realçar que existe o HPP normocalcêmico, definido por PTH elevado e cálcio normal No entanto, é necessário que sejam excluídas todas as causas de hiperparatireoidismo secundário antes de se fechar esse diagnóstico (excluir hipovitaminose D, baixa ingesta de cálcio, insuficiência renal crônica, lítio e uso de tiazídicos).

Parece que geralmente o HPP se inicia com uma fase de aumento de PTH, que apenas posteriormente evolui com hipercalcemia. Portanto, ocasionalmente, o diagnóstico do HPP pode ser feito em uma fase inicial em que a calcemia ainda não estava elevada. Geralmente leva cerca de 3 anos após o início do aumento do PTH para que o cálcio comece a se elevar (até 20% dos pacientes evoluem com aumento do cálcio nesse período). A hipercalcemia pode ser inicialmente intermitente. Em alguns casos, entretanto, nunca haverá esse aumento do cálcio, sendo estes os casos de HPP realmente normocalcêmicos.

Ainda é controverso se o HPP normocalcêmico traz outras consequências maléficas para o organismo. Estudos mostraram que, mesmo sem aumento da calcemia, podem surgir manifestações do hiperparatireoidismo em até 40% dos pacientes, incluindo redução da massa óssea, nefrolitíase e nefrocalcinose, mas geralmente são mais leves que no HPP com hipercalcemia.

Não existe uma conduta consensual estabelecida para o manejo dos pacientes com hiperparatireoidismo normocalcêmico. Geralmente, recomenda-se seguir com nova dosagem de cálcio em 6 meses, e depois anualmente, com rastreio dos órgãos-alvo (rim

e osso). Caso apareça a hipercalcemia ou esteja havendo prejuízo de algum órgão-alvo, cuja causa seja realmente o aumento do PTH, pode-se considerar o tratamento cirúrgico do hiperparatireoidismo. Caso contrário, deve-se apenas manter o seguimento clínico, pois muitos pacientes podem não evoluir com prejuízo e não precisar de cirurgia ao longo da vida.

Epidemiologia

A prevalência do HPP aumenta com a idade, sendo de 1 a 2:1.000 pessoas, mas pode chegar até a 2% nas mulheres suecas acima de 55 anos. Com pico de incidência na sétima década, 75% dos casos ocorrem em mulheres, pois a deficiência estrogênica é um fator de risco para aumento do PTH, já que o estrógeno causa aumento na absorção intestinal e na reabsorção tubular de cálcio, além de reduzir a reabsorção óssea. Na faixa etária antes dos 45 anos, a incidência em homens e mulheres é a mesma.

Etiologia

A grande maioria dos casos de HPP é causada por adenomas de paratireoides (80 a 85%). E a minoria, por hiperplasia das quatro glândulas (15%), sendo 2 a 4% de adenomas múltiplos (dois ou três adenomas) e menos de 0,5% causado por carcinoma de paratireoides.

Noventa e cinto por cento são de causa esporádica, mas alguns casos (5%) podem ser familiares e associados a neoplasia endócrina múltipla 1 (NEM-1), NEM-2A, HPP familiar isolado ou síndrome do HPP com tumor de mandíbula – síndrome que cursa com HPP associado a fibromas em maxila ou mandíbula, rins e útero, conferindo 15% de risco de carcinoma de paratireoides. Todas essas síndromes têm herança autossômica dominante.

No adenoma, alguma mutação faz com que as suas células mudem o *setpoint* do cálcio e passem a secretar mais PTH para manter o cálcio em um patamar um pouco maior que o visto habitualmente [ocorre desvio da curva sigmoide cálcio (Ca) × PTH para a direita]. A calcemia não sobe indefinidamente, pois o PTH só se eleva o suficiente para aumentar a calcemia para o novo *setpoint* daquele adenoma, ou seja, a calcemia sobe um pouco e se estabiliza em um novo patamar.

Suspeitas de casos familiares

- Jovens, principalmente se tiverem menos de 30 anos
- Hiperplasia de paratireoides: todos os pacientes com hiperplasia de paratireoide devem ser rastreados para NEM-1 (deve-se avaliar hormônios hipofisários e pancreáticos), principalmente se ocorrer em pessoas com menos de 50 anos
- Lesões de pele comumente encontradas nas neoplasias endócrinas múltiplas (colagenomas cutâneos, angiofibromas em face)
- Familiares com histórico de hipercalcemia, ou de outros componentes das síndromes citadas anteriormente, como tumores neuroendócrinos.

Para mais informações sobre NEM, ler os Capítulos 71 e 72 deste livro.

Suspeitas de carcinoma de paratireoides

- Se houver níveis de cálcio muito elevados, principalmente se > 14 mg/dℓ
- Nódulos palpáveis na topografia das paratireoides
- Níveis muito elevados de PTH (> 300 pg/mℓ)
- Síndrome do HPP com tumor de mandíbula
- Fatores de risco adicionais: irradiação prévia de cabeça e pescoço, uso prolongado lítio.

Quadro clínico do hiperparatireoidismo primário

Sintomas de hipercalcemia. Poliúria, polidipsia, fraqueza ou dor muscular, distúrbios cognitivos e psiquiátricos diversos (em até 25% dos pacientes) e redução da qualidade de vida.

Sintomas gastrintestinais. Epigastralgia; úlcera péptica; náuseas, vômitos; anorexia, perda de peso; constipação intestinal; pancreatite, muito rara, pois a hipercalcemia do HPP geralmente é leve – prevalência de 1,5% dos HPP, mais comum em jovens, e em hipercalcemias mais graves.

Doença óssea. Costuma melhorar muito depois do tratamento, seja qual for o tipo da doença óssea do HPP). Podendo haver:

- Osteoporose: acomete principalmente o osso cortical, sendo o terço distal do rádio o local mais acometido, seguido pelo fêmur proximal e, por último, a coluna lombar, haja vista que o PTH exerce certo efeito anabólico sobre o osso trabecular. Não se

sabe ao certo se o HPP aumenta o risco de fraturas, pois ele tem algumas ações deletérias ao osso, como o afilamento da cortical, mas outras ações boas, como manutenção do osso trabecular e aumento do diâmetro final do osso por aposição no periósteo. O PTH induz a reabsorção óssea, via estímulo ao osteoblasto a expressar mais o ligante do receptor ativador do fator nuclear Kappa-B (RANKL), o que ativa a osteoclastogênese, mas também estimula a formação via inibição da esclerostina. Ou seja, aumenta o remodelamento ósseo. A análise histomorfométrica de biopsias ósseas de pacientes com HPP mostra: afilamento de cortical, manutenção do volume trabecular, alto *turnover* ósseo e aumento importante da atividade de remodelamento difusamente

- Tumor marrom (osteoclastoma). É uma região focal do osso que teve reabsorção óss muito importante, formando uma área muito desmineralizada e frágil, onde ocorre vasodilatação com a chegada de muito sangue e células mesenquimais, que formam tecido fibroso para preencher a região reabsorvida. Portanto, haverá a formação de um tumor benigno composto por muito tecido fibroso, bastante vascularizado, pouco mineralizado e rico em osteoclastos, sendo este frágil e suscetível a fratura
- Osteíte fibrosa cística: a fisiopatologia é a mesma do tumor marrom, mas desta vez ocorre difusamente em todo o esqueleto e não apenas em uma região localizada. O esqueleto se torna fibroso, vascularizado, desmineralizado, com muitas áreas de reabsorção, frágil e várias áreas com maior captação na cintilografia óssea. O diagnóstico é por biópsia óssea. Casos graves podem causar compressão medular e pancitopenia
- Osteomalacia: pode ocorrer por deficiência da vitamina D, que geralmente está baix nos pacientes com HPP, ou por hipofosfatemia, que pode ocorrer nos HPP graves. Cursa com aumento importante de fosfatase alcalina, valor de PTH muito elevado (se decorrer de deficiência de vitamina D) ou não tão elevado (se for osteomalacia hipofosfatêmica), achatamento de vértebras e pseudofraturas. Melhora com o tratamento.

Doença renal. Podendo haver: nefrolitíase (achado clínico mais comum no HPP) nefrocalcinose; hipercalciúria (40%); insuficiência renal crônica (IRC), causada pelo próprio HPP, mas pode ser agudizada no pós-operatório da paratireoidectomia, provavelmente por fatores hemodinâmicos após a queda do PTH. Geralmente ocorre

insuficiência renal aguda pós-operatória, que costuma ser reversível, porém pode causar danos renais permanentes nos pacientes com função renal limítrofe.

Doença cardiovascular. Quadro de resistência à insulina (com ou sem hiperglicemia e dislipidemia aterogênica), hipertensão (com disfunção endotelial e aumento da resistência vascular periférica) e hipertrofia de ventrículo esquerdo por efeito direto do PTH (independentemente da pressão arterial). Aparentemente, os pacientes com HPP apresentam maior mortalidade cardiovascular (risco relativo [RR] 1,3 para cada 1 mg/dℓ de cálcio acima do limite superior da normalidade), mas esse risco não parece diminuir com a cirurgia. O risco cardiovascular é diretamente proporcional à gravidade da hipercalcemia, ao tamanho do adenoma e à quantidade de sintomas. Pacientes com HPP normocalcêmico e assintomático não parecem ter aumento do risco cardiovascular.

Aumento do número de malignidades em pacientes com HPP. É um achado controverso. Talvez esses pacientes sejam mais submetidos a *screening* para neoplasias pela hipercalcemia e haja maior diagnóstico de carcinoma de tireoide, devido às ultrassonografias (USG) cervicais realizadas.

Ceratopatia em banda. É uma calcificação que ocorre na córnea, muito típica de HPP, mas muito rara.

Avaliação bioquímica do hiperparatireoidismo primário

- Hipercalcemia: geralmente leve, menos de 1 mg/dℓ acima do limite superior da normalidade
- PTH elevado
- Calciúria no limite superior (40% com hipercalciúria), com fração de excreção de cálcio > 1%
- Fósforo (P) no limite inferior: 25% com hipofosfatemia
- Fosfatúria normal ou discretamente aumentada. O excesso de PTH estimula a fosfatúria. No entanto, estímulos grandes ao receptor sensor de cálcio do organismo (CaSR) são capazes de inibir a fosfatúria estimulada pelo PTH. Por isso, em muito HPP, a fosfatúria não é tão elevada como era de se esperar pelo nível do PTH devido à inibição que a própria hipercalcemia exerce sobre a fosfatúria
- 25-vitamina D baixa, com 1,25-vitamina D (calcitriol) normal ou elevada

- Marcadores de *turnover* ósseo geralmente elevados.

Deve-se sempre avaliar a função renal e dosar a 25-vitamina D, que normalmente está baixa nos pacientes com HPP. Parece que, após o tratamento cirúrgico, os valores de 25-vitamina D aumentam ou até se normalizam nesses pacientes. A 25-vitamina D pode estar baixa por alguns motivos principais:

- O PTH causa excreção biliar de 25-vitamina D
- O PTH reduz a síntese cutânea de vitamina D
- O PTH aumenta a conversão de 25-vitamina D em 1,25-vitamina D. Este mecanismo não parece ser tão importante, já que as concentrações de calcitriol são 1.000 vezes menores que as de 25-vitamina D, e mesmo diante de maior formação de calcitriol, este não parece ser capaz de reduzir tanto a concentração da 25-vitamina D
- O PTH aumenta a metabolização da vitamina D, por estímulo da expressão da enzim 24-hidroxilase (enzima que degrada a vitamina D) nos tecidos-alvo da vitamina D.

O nível de vitamina D deve ser sempre corrigido, pois a sua deficiência agrava ainda mais o HPP e os seus sintomas, principalmente ósseos e musculares. A correção deve ser lenta, cautelosa, sem administrar dose de ataque, e sempre se deve estar atento ao possível aumento de calcemia e, sobretudo, de calciúria com essa reposição.

Motivos que justificam a reposição de vitamina D nos pacientes com HPP:

- Evitar um aumento adicional do PTH por um hiperparatireoidismo secundário à deficiência de vitamina D
- Reduzir a reabsorção óssea, de modo a evitar, ou pelo menos amenizar, a fome óssea no pós-operatório do HPP, reduzindo a incidência de hipocalcemia no pós-operatório
- Adquirir outros efeitos benéficos da vitamina D, como melhora da densidade mineral óssea (DMO), redução do risco de fraturas, melhora na força muscular e redução de risco cardiovascular.

A reposição de vitamina D no pré-operatório de HPP comprovadamente reduz o PTH pré-operatório e a incidência e a gravidade da hipocalcemia no pós-operatório, mas pode cursar com um aumento discreto da calcemia e da calciúria de alguns pacientes.

Rastreio de danos de órgãos-alvo nos pacientes com hiperparatireoidismo primário

- Densitometria óssea: incluindo terço proximal do rádio distal. O antebraço tem muit osso cortical, que é onde ocorre predominantemente a perda óssea do HPP
- Cintilografia de esqueleto com tecnécio marcado: é um exame que mostra captação e locais onde está havendo formação óssea. Desta forma, é um exame útil para avaliar se há locais suspeitos de fraturas para serem radiografados, principalmente nos ossos longos, uma vez que as regiões articulares habitualmente já mostram hipercaptação pela presença de artrose e, por isso, não devem ser tão valorizadas. É um achado típico do HPP a hipercaptação na calota craniana e na região esternal, pois são locais onde há duas lâminas de osso cortical juntas, e portanto o remodelamento pode se mostrar bem elevado. Esse exame de imagem não é obrigatório para os casos de HPP, mas ajuda a ilustrar o acometimento ósseo da doença em cada paciente
- Radiografia de calota craniana (pode mostrar imagem em sal com pimenta), de mãos em visão anteroposterior (pode haver reabsorção subperiosteal na face medial das falanges médias) e de ossos suspeitos de fraturas na cintilografia óssea. Radiografia de coluna se o paciente tiver dor ou perda de altura
- USG de rins e vias urinárias, para rastreio de litíase renal e nefrocalcinose
- Urina tipo 1.

Exames localizatórios após a confirmação bioquímica do hiperparatireoidismo primário

Os exames localizatórios não são obrigatórios para o diagnóstico de HPP, mas caso encontrem o adenoma no pré-operatório, ajudam o cirurgião a reduzir o tempo cirúrgico, a fazer uma cirurgia minimamente invasiva, de mais baixo risco e menos morbidade, além de reduzir o risco de se deixar uma paratireoide ectópica intratorácica. Caso não seja encontrada alteração nos exames localizatórios, a cirurgia continua indicada, sendo necessárias então a exploração e palpação das quatro glândulas no intraoperatório para detecção de onde está a glândula doente.

USG cervical. Deve-se avaliar se há nódulos na topografia das paratireoides e se há doença tireoidiana, que muitas vezes pode confundir o resultado da cintilografia de

paratireoides. A doença tireoidiana pode cursar com alteração da vascularização do pescoço, alterando a captação dos marcadores da cintilografia de paratireoides. Na dúvida se o nódulo encontrado é tireoidiano ou paratireoidiano, pode-se puncioná-lo e solicitar dosagem de PTH e tireoglobulina dentro do nódulo. Se o PTH do nódulo fo maior que o PTH sérico, isso sugere que a origem do nódulo seja paratireoidiana. A interpretação do tamanho das paratireoides na USG é:

- Até 5 mm: normal
- 5 a 10 mm: limítrofe
- Mais de 10 mm: aumentada.

Cintilografia de paratireoides. Feita com tecnécio marcado com sestamibi – metoxi-isobutilisonitrila (MIBI). Tanto a tireoide quanto as paratireoides captam c MIBI, um marcador que entra nas mitocôndrias metabolicamente ativas. No entanto, a tireoide clareia o tecnécio em menos de 2 h, e as paratireoides retêm este marcador por mais tempo. Portanto, avalia-se a captação do marcador no tempo de 15 min (quando toda a tireoide deve estar captante) e no tempo de 2 h (quando a tireoide geralmente se "apaga", e as paratireoides retêm a maior captação). Se no tempo de 2 h ainda houver dúvida quanto à captação, por alguma doença tireoidiana que prolongue o tempo de captação do tecnécio, pode-se optar por obter uma imagem mais tardia com o tempo de 5 h, ou injetar pertecnetato, que é captado apenas pela tireoide. Se após a injeção do pertecnetato o nódulo se tornar mais captante, então é tireoidiano. Caso ele se torne menos captante, isso sugere que a origem do nódulo suspeito seja paratireoidiana.

Obs.: o tecnécio entra nas células e se liga àquelas que têm maior atividade mitocondrial. As paratireoides são compostas pelas células oxifíticas, mais ricas em mitocôndrias, e as células principais, que produzem mais PTH. Além disso, elas podem ter mais ou menos substância P, a qual impede a saída do tecnécio de dentro da célula. Portanto, alguns fatores podem fazer as paratireoides captarem mais ou menos o tecnécio, como o tamanho e a profundidade da glândula, a quantidade de células oxifíticas e a quantidade de substância P dentro de cada glândula.

Tratamento do hiperparatireoidismo primário

Tratamento cirúrgico

Indicado se:

- Idade < 50 anos
- Nefrolitíase ou hipercalciúria acentuada (> 400 mg/dia) associada a outros fatores d risco para nefrolitíase
- *Clearance* de creatinina < 60 mℓ/min
- Osteoporose em qualquer local, fratura de fragilidade ou doença óssea do HPP
- Cálcio total com mais de 1 mg/dℓ acima do limite superior da normalidade
- Sintomas decorrentes da hipercalcemia. Dependendo de quais sintomas e da expectativa de que eles sejam realmente causados pela hipercalcemia, deve-se indicar ou não a cirurgia, avaliando-se caso a caso
- Casos em que o paciente não tenha condições de ser acompanhado clinicamente.

O tratamento cirúrgico ideal e preconizado atualmente é a cirurgia minimamente invasiva, com anestesia local e ferida operatória bem pequena (devido ao menor tempo cirúrgico, menos risco de complicações, recuperação mais rápida, menor tempo de internação no pós-operatório e menos risco de hipocalcemia no pós-operatório), com dosagem de PTH no intraoperatório. Isso só é possível nos casos em que o adenoma foi visualizado e identificado em exames de imagem pré-operatórios localizatórios. Caso contrário, deve-se fazer a exploração cervical no intraoperatório para avaliar as quatro paratireoides e retirar a maior delas.

Pode-se fazer a dosagem de PTH no intraoperatório (tempos 0, 5, 10, 15 min), para garantir que houve queda de pelo menos 50% do valor do PTH (com relação ao nível mais alto, colhido antes da retirada da glândula). Se não ocorrer essa queda, o cirurgião precisa palpar as outras paratireoides e retirar a maior glândula restante. Essa dosagem de PTH intraoperatório é utilizada para os casos de adenoma, pois, nos casos de hiperplasia de paratireoide, é necessário retirar as quatro glândulas, independentemente da queda do PTH. Nos casos de IRC com adenoma de paratireoide, é necessário que haja queda de pelo menos 80% do PTH intraoperatório, pois os pacientes com IRC têm maior concentração de isoformas inativas do PTH, que se acumulam pela insuficiência renal.

O exame anatomopatológico de congelação no intraoperatório ajuda a diferenciar se o tecido retirado foi realmente de origem paratireoidiana, e se é benigno ou suspeito de malignidade.

Nos casos de hiperplasia das quatro glândulas e naqueles de HPP familiar (nos quais se sabe que a etiologia do HPP é a hiperplasia), recomenda-se proceder à paratireoidectomia total, com retirada das quatro glândulas e implante de alguns fragmentos de paratireoide no antebraço, pois se sabe que nos casos familiares, em que o índice de recidiva é bem alto, a necessidade de uma eventual reoperação do pescoço seria bem mais complicada do que uma reoperação do antebraço. Em alguns casos, o implante pode não ter sido bem inserido, e o paciente evoluir com hipoparatireoidismo no pós-operatório (minoria dos casos). Por este motivo, geralmente se faz a criopreservação das glândulas retiradas para que, caso o implante não funcione, haja a possibilidade de se implantar tecido criopreservado futuramente, de modo a evitar o hipoparatireoidismo definitivo.

Na suspeita de carcinoma de paratireoide, principalmente quando há Ca > 14 mg/dℓ e nódulos palpáveis na topografia de paratireoide, está indicada a ressecção em bloco da paratireoide acometida, tireoide ipsilateral (lobectomia com istimectomia), de linfonodos do compartimento cervical central (VI) e observação das outras paratireoides e linfonodos para ressecção, se necessário. Assim, é importante sempre avisar o cirurgião da suspeita de tratar-se de carcinoma, pois se sabe que a abordagem cirúrgica inicial é um dos fatores prognósticos mais importantes no carcinoma de paratireoide.

Nos raros casos em que a hipercalcemia é mais acentuada (> 12 mg/dℓ), pode ser necessária uma compensação clínica do paciente previamente à cirurgia, visando à redução da hipercalcemia, com hidratação, furosemida, pamidronato, calcitonina ou até cinacalcete antes de se proceder à cirurgia, para evitar complicações clínicas decorrentes da hipercalcemia, como a desidratação e as arritmias cardíacas pelo encurtamento do intervalo QT.

Em mãos experientes, a cirurgia tem 95 a 98% de chance de cura do HPP, e apenas 1 a 3% de complicações (como sangramentos, infecção de ferida ou lesão do nervo laríngeo recorrente, p. ex.), sendo < 1% de complicações graves. O risco cirúrgico é maior nas cirurgias maiores, mais extensas e com exploração das quatro glândulas. Entre 5 e 10% dos pacientes podem evoluir com hipoparatireoidismo e necessidade de suplementação com cálcio associado ou não a vitamina D e calcitriol no pós-operatório, principalmente nos casos de paratireoidectomia total com implante. A

recorrência é rara, a não ser nos casos familiares.

Vantagens do tratamento cirúrgico. Na grande maioria das vezes, ocorre cura do HPP, com resolução completa da hipercalcemia e normalização do PTH; cursa com redução do remodelamento ósseo e dos marcadores de reabsorção e ganho de massa óssea nos próximos anos; melhora a qualidade de vida, os sintomas cognitivos, psicológicos e psiquiátricos, a saúde mental e física e os sintomas de hipercalcemia e reduz a incidência de novos cálculos

Desvantagens do tratamento cirúrgico. Risco cirúrgico de complicações, de hipoparatireoidismo no pós-operatório (transitório ou permanente) e de fome óssea. A cirurgia não traz benefício do ponto de vista cardiovascular ao paciente. Se o paciente não tiver queda do cálcio no pós-operatório, pode-se reoperar em 1 semana caso o lado contralateral ainda não tenha sido explorado. Caso ambos os lados cervicais tenham sido explorados durante a cirurgia, será preciso esperar pelo menos 6 meses para um novo procedimento cirúrgico cervical, visando reduzir a fibrose e a inflamação daquele local antes de uma nova cirurgia.

A hipocalcemia no pós-operatório pode ser causada por fome óssea, queda do cálcio e fósforo que ocorre principalmente nos pacientes com maior acometimento ósseo previamente, ou por hipoparatireoidismo, principalmente se houve manuseio das quatro glândulas no intraoperatório, ocorrendo queda do cálcio com aumento do fósforo. A hipocalcemia geralmente aparece até o quarto dia, por isso deve-se acompanhar os pacientes idealmente por, no mínimo, 4 dias no pós-operatório. Se o paciente tiver alta hospitalar antes do quinto dia de pós-operatório, ele deve ser orientado a fazer uso de cálcio e calcitriol em casa, e retornar em 1 semana ao ambulatório para reavaliação. Caso a alta hospitalar ocorra a partir do quinto dia de pós-operatório, então pode-se orientá-lo a fazer uso domiciliar apenas da suplementação que foi necessária para o controle de cálcio no pós-operatório, com retorno em 1 a 2 semanas para reavaliar necessidade do uso de cálcio e calcitriol nestes pacientes.

Depois do tratamento cirúrgico do HPP, o PTH cai para valores < 3 pg/mℓ nos dias seguintes à cirurgia, porque as outras glândulas estavam inibidas pela glândula dominante, e costuma normalizar em cerca de 7 dias de pós-operatório.

Após 6 meses deve-se fazer novo retorno para avaliar se houve cura do HPP e verificar se o hipoparatireoidismo pós-cirúrgico foi transitório ou permanente. Recomenda-se repetir a densitometria óssea após o primeiro, o segundo e o terceiro ano, para avaliar se houve melhora óssea. Geralmente, ocorre melhora importante nesse período, e por isso deve-se evitar tratamento com bisfosfonato neste período, para não atrapalhar a formação óssea (o osso fica ávido pela formação).

Tratamento clínico

Deve ser a opção para os pacientes sem indicação de tratamento cirúrgico ou para aqueles que não querem ou não podem operar, por risco cirúrgico muito alto.

Deve-se estar atento para manter o paciente sempre bem hidratado, evitando a desidratação pela hipercalcemia.

Deve-se manter a vigilância sobre o nível sérico do cálcio. Pode ser necessário associar furosemida para promover espoliação de cálcio em pacientes com hipercalcemia mais grave, mas nestes casos garantir antes que o paciente esteja normovolêmico e não desidratado. Pacientes com cálcio sérico muito elevado podem se beneficiar do uso de calcimiméticos, como cinacalcete [30 a 120 mg/dia via oral (VO) em 1 ou 2 doses], que se ligam ao CaSR, deixando-os mais sensíveis à presença do cálcio. Isso promove redução do cálcio (normalização da calcemia em 73% dos pacientes), pequena redução do PTH (redução sustentada de 7,6%), melhora dos marcadores de *turnover* ósseo e aumento da calciúria. Essas alterações, entretanto, não resultam em melhora da massa óssea. Os efeitos colaterais incluem cefaleia e náuseas.

Pacientes com comprometimento ósseo importante podem se beneficiar de terapias antirreabsortivas, como os bisfosfonatos. Estudos mostraram que o uso de alendronato melhora a DMO, porém os efeitos sobre os valores de cálcio, fósforo e PTH ainda são controversos.

Pacientes com nefrolitíase podem se beneficiar do uso de tiazídicos, sempre atentando para um possível aumento da calcemia com este tipo de medicação.

Deve-se manter dieta *normocálcica* (800 a 1.000 mg/dia de cálcio) e nível sérico de vitamina D normal, pois a hipovitaminose D e a hipocalcemia são fatores que podem aumentar ainda mais o PTH, secundariamente, piorando o metabolismo ósseo.

Nessa população, deve-se fazer controle de cálcio e função renal, no mínimo, anual

e densitometria óssea a cada 1 a 2 anos. Quarenta por cento deles evoluirá com indicação cirúrgica nos próximos 10 a 15 anos de doença.

Muitos pacientes com HPP assintomático e aparentemente sem comprometimento de órgãos-alvo podem manter estabilidade do quadro ao longo de vários anos, sem progressão da doença, com manutenção do cálcio, do PTH, da função renal e da DMO dentro da normalidade. O HPP não é uma doença obrigatoriamente progressiva. No entanto, parece que a cirurgia nestes pacientes pode cursar com aumento de DMO em alguns deles, mostrando que havia doença óssea não diagnosticada, e melhora de qualidade de vida e de sintomas físicos e mentais. Os riscos cardiovasculares como hipertensão, resistência à insulina e dislipidemia não mostraram diferença com o tratamento cirúrgico em comparação ao clínico.

Já os pacientes com HPP que já tinham indicação cirúrgica, mas não foram submetidos à cirurgia por algum tipo de contraindicação, evoluem com progressão clara da doença, recidiva da nefrolitíase e piora da função renal e da massa óssea. Neste grupo, a cirurgia realmente é o melhor tratamento.

Seguimento no pós-operatório

Atentar para a queda de cálcio que deve acontecer no pós-operatório, seja por hipoparatireoidismo transitório (ou, raramente, permanente), que cursa com queda de cálcio e elevação de fósforo, ou por "fome" óssea, que cursa com queda do cálcio e do fósforo. Deve-se atentar também para a piora da função renal, o que é muito comum. Aparentemente, isso ocorre por algum efeito na hemodinâmica renal exercido pelo PTH, que, quando cai bruscamente, causa hipoperfusão renal transitória.

O diagnóstico de cura do HPP e de hipoparatireoidismo permanente no pós-operatório só pode ser feito depois de 6 meses de PO.

Geralmente, o telopeptídio C-terminal (CTX) já cai bastante logo no primeiro dia pós-operatório, e os marcadores de formação podem demorar um pouco mais para cair ou então permanecem estáveis ou mostram queda mínima. Habitualmente ocorre um ganho bem importante de DMO (> 10%), principalmente no primeiro ano após a cirurgia. Esse ganho pode perdurar por muitos anos, e ocorre em todos os locais, inclusive na coluna lombar.

O exame anatomopatológico das paratireoides não consegue diferenciar entre

hiperplasia e adenoma de paratireoide. A diferenciação é feita por biologia molecular, que avalia se as células são mono ou policlonais, mas isso não se faz na prática. A avaliação anatomopatológica só informa se o tecido está alterado ou se a paratireoide é normal.

Hiperparatireoidismo secundário

O hiperparatireoidismo secundário é diagnosticado pelo aumento de PTH com cálcio normal ou no limite inferior, na vigência de deficiência de vitamina D, deficiência de absorção de cálcio ou na vigência de IRC. A calciúria geralmente é baixa. É um aumento do PTH que ocorre visando manter a calcemia normal em situações de baixa ingesta de cálcio ou de baixa absorção de cálcio, como na deficiência de vitamina D.

Etiologia

- Deficiência de vitamina D
- Deficiência de cálcio
- Hipercalciúria
- IRC.

Tratamento

Deve-se corrigir a deficiência de vitamina D. Nestes casos, deve-se esperar 6 meses, no mínimo, para a normalização do PTH. A deficiência de vitamina D de longa data pode estimular uma hiperplasia de paratireoides, a qual demora a regredir em alguns casos. O PTH sofre queda progressiva, com normalização entre 6 meses a 1 ano. Caso ela não regrida após esse período, pode-se produzir um quadro de hipercalcemia PTH dependente a longo prazo e, nesse momento, inicia-se o chamado hiperparatireoidismo terciário (o cálcio sérico deve estar elevado para se dizer que o hiperpartireoidismo é terciário, por definição).

Também se deve garantir uma ingesta adequada de cálcio (mínimo 1 g/dia) e, nos casos de má absorção, pode ser necessária a reposição com suplementos de cálcio mais bem absorvidos, como citrato de cálcio, idealmente divididos ao longo do dia.

Nos casos de IRC, é necessário corrigir o nível sérico de 25-vitamina D e o tratamento com calcitriol, se o cálcio estiver no limite inferior, para inibir o

hiperfuncionamento das paratireoides. Tenta-se ao máximo normalizar os níveis de fósforo, com controle da dieta e uso de quelantes de fósforo, como o sevelamer, se necessário.

Sugestões de leitura

Bandeira F, Griz L et al. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism – A scientific statement from the Department of Bone Metabolism, the Brazilian Society for Endocrinology and Metabolism.*Arq Bras Endocrinol Metab*. 2013;57(6):406-24.

Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, Potts JT Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metab 2014;99(10):3561-9.

Bollerslev J, Marcocci C et al. Current evidence for recommendation of surgery, medical treatment and vitamin D repletion in mild primary hyperparathyroidism. *European Journal of Endocrinology*. 2011;165:851-64.

Marcocci C, Cetani F. Clinical practice: primary hyperparathyroidism.*New England Journal of Medicine*. 2011;365:2389-97.

Potts JT. Parathyroid hormone: past and present. *J Endocrinology*. 2005;187(3):311-25.

Sankaran S, Gamble G et al. Skeletal effects of interventions in mild primary hyperparathyroidism: a meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010;95:1653-62.

Siilin H, Lundgren E et al. Prevalence of primary hyperparathyroidism and impact on bone mineral density in elderly men: MrOs Sweden. *World Journal of Surgery*. 2011;35:1266-72.

Udelsman R, Pasieka JL et al. Surgery for asymptomatic primary hyperparathyroidism.*Proceedings of the Third International Workshop*. 2009;94(2):366-72.

36

Hipoparatireoidismo, Pseudo-hipoparatireoidismo e Pseudo-pseudo-hipoparatireoidismo

Hipoparatireoidismo

Diagnóstico

O diagnóstico do hipoparatireoidismo é feito quando o cálcio total é menor ou igual a 8,5 mg/dℓ com PTH < 30 pg/mℓ.

Achados laboratoriais

- Hipocalcemia com paratormônio (PTH) inapropriadamente baixo e fração de excreç de cálcio aumentada, podendo determinar hipercalciúria ou normocalciúria, dependendo da taxa de filtração glomerular do cálcio
- Hiperfosfatemia e fração de excreção de fósforo baixa, com hipofosfatúria
- Redução de adenosina monofosfato cíclico (cAMP) urinário, que aumenta muito apó infusão de PTH exógeno
- Dosagem de 1,25-vitamina D (calcitriol) baixa, pois não há PTH para converter a 2 vitamina D em 1,25-vitamina D, causando redução da absorção intestinal de cálcio
- Marcadores de *turnover* ósseo reduzidos (osso com remodelamento bastante reduzido): aumento de fator de crescimento de fibroblasto 23 (FGF-23) induzido pela hiperfosfatemia.

Apresentação clínica

O hipoparatireoidismo pode cursar com sintomas de hipocalcemia crônica, como fadiga, parestesias de extremidades e perioral, fraqueza muscular, sinal de Chvostek

(que consiste na percussão do trajeto do nervo facial, abaixo do processo zigomático, 2 cm à frente da orelha, desencadeando contração da musculatura facial, que eleva o lábio ipsilateral; sensibilidade de 70% e especificidade de 90%, pois 10% da população normal pode apresentar este sinal), sinal de Trousseau (mantém-se o manguito de pressão arterial insuflado por 3 min em pressão 20 mmHg acima da pressão arterial sistólica e observa-se a ocorrência de contração carpopedal dos dedos da mão, de forma involuntária e incontrolável; sensibilidade de 94% e especificidade de 99%), cãibras musculares, tetania, dor óssea e cefaleia. Pode haver insuficiência cardíaca por redução da contratilidade miocárdica.

Sintomas de hipercalciúria (nefrolitíase, nefrocalcinose e perda de função renal) ou de hiperfosfatemia (risco cardiovascular aumentado e calcificações difusas) podem ser encontrados.

Eventualmente, o hipoparatireoidismo se manifesta como um quadro grave de hipocalcemia aguda, com crises convulsivas, laringospasmo ou broncospasmo, arritmias cardíacas (por prolongamento do QTc) ou alteração de estado mental.

O produto cálcio (Ca) 3 fósforo (P) elevado, principalmente em decorrência do fósforo, leva à calcificação de vários locais, incluindo gânglios da base (raramente cursando com distúrbios de movimento), cerebrais e vasculares. A calcificação vascular, por sua vez, aumenta o risco cardiovascular. Deve-se solicitar uma tomografia computadorizada (TC) de crânio para avaliação das calcificações cerebrais em pacientes com mau controle do produto Ca 3 P por muito tempo.

Catarata precoce é outra manifestação (catarata subcapsular, diferente da catarata do idoso, sendo sua causa ainda não muito bem estabelecida). Deve-se sempre pedir a avaliação do oftalmologista.

O osso do paciente com hipoparatireoidismo tem baixo metabolismo, *turnover* e remodelação em decorrência da falta do PTH. Tanto a formação quanto a reabsorção óssea diminuem, sendo que a reabsorção encontra-se ainda mais reduzida, o que promove um aumento da densidade mineral óssea (DMO) final, tanto de osso cortical quanto de osso trabecular. Por isso, geralmente a DMO é adequada, porém não se sabe ainda se a qualidade óssea está preservada e se o risco de fratura nesses pacientes é menor. Parece que, nas crianças com hipoparatireoidismo, algum outro fator consegue estimular o remodelamento ósseo no lugar do PTH e fazer a síntese e remodelação

óssea normalmente durante o crescimento, mesmo na ausência do PTH, pois se observa que não há prejuízo no crescimento dessas crianças apesar da falta desse hormônio.

Alguns pacientes com hipoparatireoidismo podem ter hipocalcemia crônica e evoluir para osteomalacia hipocalcêmica. No entanto, como o remodelamento nesses pacientes é muito reduzido, o tempo de mineralização se torna muito prolongado, de modo que o rebordo osteoide não fica tão espesso, não sendo necessária a reposição de cálcio em doses tão elevadas para a correção dessa osteomalacia, como se faz nos casos de osteomalacia com valores elevados de PTH.

Classificação

Pós-cirúrgico. É a causa adquirida mais comum de hipoparatireoidismo. Pode ocorrer após alguma cirurgia cervical, de forma transitória (mais comum) ou permanente, pela retirada inadvertida das paratireoides, por danificação dessas glândulas no ato operatório ou por lesão da vascularização das glândulas. A incidência do hipoparatireoidismo permanente pós-cirúrgico varia de 0,5 a 7%, dependendo da experiência do cirurgião, tipo de cirurgia, patologia (maior risco em bócios mergulhantes, doença de Graves e câncer de tireoide), grau de extensão da retirada da tireoide, dissecção linfonodal e identificação das paratireoides no intraoperatório. As apresentações do hipoparatireoidismo pós-cirúrgico são:

- Transitório, se permanecer por menos de 6 meses do pós-operatório
- Permanente, se permanecer por mais de 6 meses do pós-operatório. Às vezes o paciente já está medicado com cálcio e calcitriol após a cirurgia, sendo necessário retirar progressivamente essas medicações, para avaliar se houve reserva paratireoidiana após 6 meses do pós-operatório ou se realmente é um hipoparatireoidismo permanente.

Há descrições de alguns casos em que não há hipoparatireoidismo no pós-operatório recente, mas que desenvolvem hipoparatireoidismo após vários meses ou anos da cirurgia, mostrando que talvez tenha restado algum tecido paratireoidiano residual que tenha sofrido lesão com o tempo, seja por idade ou vascularização (não se sabe ao certo), ou talvez seja algum acometimento autoimune de paratireoides, em um paciente que já removeu a tireoide por tireoidite, por exemplo.

Autoimune. Difícil diagnóstico, pois no Brasil não é disponibilizada a dosagem dos

autoanticorpos, sendo um diagnóstico presuntivo em pessoas que já têm outras doenças autoimunes associadas. É a segunda maior causa de hipoparatireoidismo adquirido no adulto. Geralmente causada por anticorpo ativador do receptor sensor de cálcio (CaSR). Nesses casos, não ocorre destruição da glândula, apenas ativação do receptor, consistindo, portanto, em um hipoparatireoidismo reversível, com manifestações transitórias, com um quadro clínico de recidivas e remissões, conforme a doença entra e sai de atividade. Em alguns casos, no entanto, pode ocorrer destruição autoimune das paratireoides, com hipoparatireoidismo permanente. O hipoparatireoidismo autoimune pode se apresentar das seguintes maneiras:

- Isolado
- Associado à síndrome poliglandular autoimune tipo 1: hipoparatireoidismo, doença Addison e candidíase mucocutânea. A transmissão, na grande maioria das vezes, é autossômica recessiva. Causado pela mutação no gene *AIRE*, com várias mutações possíveis descritas nesse gene, sem correlação genótipo-fenótipo
- Associado à síndrome poliglandular autoimune tipo 2.

Outras formas adquiridas. Por doenças de depósito (hemocromatose, doença de Wilson etc.), infiltração metastática, doenças infecciosas ou granulomatosas com acometimento das paratireoides, radioterapia cervical e tratamento com radioiodoterapia.

Hipo ou hipermagnesemia. Pode causar redução transitória na secreção de PTH e também na sua ação (resistência ao PTH). O magnésio (Mg) é importante para secreção do PTH e sua ligação ao receptor. Na hipomagnesemia, além do PTH estar um pouco reduzido, ocorre também resistência à sua ação (baixa ligação no receptor). Na hipermagnesemia, o magnésio se liga ao CaSR, inibindo a secreção de PTH. A dosagem sérica de magnésio não é muito boa e não reflete bem os estoques corporais de magnésio. O ideal seria dosar o magnésio intracelular, mas isso não é feito na prática.

Hereditário/congênito. Pode ser:

- Mutação causadora de defeito na biossíntese do PTH
- Mutação causadora de defeito na secreção do PTH
- Agenesia de paratireoides

- O defeito pode ser isolado ou combinado a outras doenças, malformações ou síndromes genéticas. Sempre pesquisar por hipoparatireoidismo em crianças com malformações cardíacas, renais, ou de audição para excluir, p. ex., síndrome de DiGeorge
- Há várias mutações e vários padrões de herança descritos, mas a grande maioria ain não tem a causa genética identificada.

Resistência ao PTH (pseudo-hipoparatireoidismo, PHP), que pode ser do tipo 1 ou 2:

- PHP tipo 1 (PHP-1): não aumenta o cAMP urinário nem a fosfatúria após a infusão d PTH (resistência do túbulo contorcido proximal [TCP] ao PTH)
- PHP tipo 2 (PHP-2): há aumento de cAMP urinário, mas não da fosfatúria, apó infusão de PTH. Há algum defeito intermediário no estímulo da fosfatúria, entre a geração do cAMP e a efetivação da fosfatúria.

Idiopático. É como se denomina todas as outras formas de hipoparatireoidismo adquiridas que não sejam pós-operatórias e não se tenha detectado para elas outra etiologia.

Tratamento

Tratamento da hipocalcemia aguda

- Gluconato de cálcio 10%: deve-se diluir 10 mℓ em 100 mℓ de soro glicosado (SG) a 5% e administrar por via intravenosa (IV) em 5 a 10 min. Essa infusão fornece 90 mg de cálcio elementar e geralmente cursa com melhora dos sintomas agudos. Deve-se evitar cloreto de cálcio em infusão em *bolus*, pois pode ser irritante e esclerosante para a veia
- Gluconato de cálcio 10%: 10 ampolas (100 mℓ) diluídos em 900 mℓ de SG a 5% (solução com 0,9 mg de cálcio elementar por mℓ). Fazer em bomba de infusão contínua a aproximadamente 50 mℓ/h (45 mg/h), modificando a dose conforme a calcemia colhida de 6/6 h. Deve-se deixar cerca de 1 a 3 mg/kg/h
- Sempre corrigir o magnésio.

Tratamento crônico do hipoparatireoidismo

Mantém-se a calcemia no limite inferior da normalidade, o suficiente para não causar sintomatologia. Para isso, utiliza-se de suplementação de cálcio (geralmente no máximo 1 g de cálcio elementar por refeição, pois o organismo não absorve mais do que isso; se necessário, pode-se aumentar mais cálcio em outros horários do dia, mais fracionado, sempre evitando administrar mais de 1 g por refeição. Alguns pacientes necessitam de doses altas, como 9 g/dia de cálcio), vitamina D (deve-se manter > 30 ng/mℓ) e calcitriol (cuja reposição sempre é necessária no paciente com hipoparatireoidismo, pois, na falta de PTH, não há conversão de 25-vitamina D em 1,25-vitamina D. Podem ser necessárias doses de um até oito comprimidos por dia de calcitriol).

Deve-se ter cuidado com a hipercalciúria e risco de nefrolitíase, nefrocalcinose e disfunção renal. É muito comum evoluir com hipercalciúria e necessitar de hidroclorotiazida 25 a 100 mg/dia e dieta hipossódica com o tratamento. Procura-se manter calciúria < 300 mg em 24 h (ou menor que 4 mg/kg/dia). Se houver histórico de nefrolitíase, deve ser mantida < 200 mg em 24 h.

A dosagem da calciúria em amostra isolada de urina, colhida em jejum, ajuda a diferenciar se a hipercalciúria é de causa absortiva (pela ingestão dos comprimidos de cálcio, iatrogênica) ou renal (pela própria doença de base com deficiência de PTH). Nos casos em que ocorre hipercalciúria na urina de 24 h, mas a calciúria coletada em amostra isolada de urina pela manhã após jejum de 8 a 12 h encontra-se normal, há um indício de que essa hipercalciúria é iatrogênica, devido ao excesso de comprimidos de cálcio. Já quando a calciúria isolada coletada em jejum permanece elevada, provavelmente a excreção urinária elevada de cálcio se deve à própria dificuldade renal em reabsorver o cálcio, e não devido ao tratamento em si (para melhor detalhamento entre a diferenciação das causas de hipercalciúria, ler o Capítulo 26 – Conceitos Importantes em Metabolismo Ósseo).

Cuidado com hiperfosfatemia também é importante; deve-se orientar dieta pobre em fósforo e, às vezes, será necessário o tratamento com quelantes de fósforo. Tenta-se manter o fósforo no nível superior da normalidade. Os quelantes que podem ser utilizados são: sevelamer 800 mg, via oral (VO) em cada refeição (3 vezes/dia), hidróxido de alumínio (atualmente pouco usado, pois se deposita no osso, impedindo a sua mineralização, além de se acumular em sistema nervoso central, podendo causar

encefalopatia). Os principais mecanismos para ajudar a excretar o fósforo são o FGF-23 (principal, estando aumentado no hipoparatireoidismo), o PTH e o cálcio (que em níveis elevados consegue aumentar excreção do fósforo, independente de PTH). Mantém-se o produto $Ca \times P < 55$ mg/dℓ.

No osso, geralmente a massa óssea está adequada, bastando apenas a observação. Nos casos em que o paciente tiver osteoporose associada, com alta remodelação óssea e altos marcadores de *turnover*, apesar do hipoparatireoidismo (ou seja, paciente com essas duas doenças associadas), então pode-se considerar a introdução de bisfosfonato.

O tratamento com PTH já se mostrou adequado para essa doença, na dose de duas injeções subcutâneas diárias. O uso de PTH torna mais fácil o controle do cálcio (reduzindo as necessidades diárias de cálcio e calcitriol), reduz a calciúria, as complicações renais, o risco de hipercalcemia e a hiperfosfatemia, aumenta a fosfatúria, reduz o produto Ca 3 P e o risco de calcificações vasculares e melhora a massa óssea, aumentando marcadores de *turnover* ósseo. No entanto, seria um tratamento pouco prático, por ser subcutâneo e diário, e não é recomendado, porque estudos mostraram aumento do risco de sarcoma ósseo em ratos.

Naqueles pacientes que não estiverem conseguindo manter a calcemia adequada, deve-se investigar: magnésio, função tireoidiana e má aderência.

Prognóstico

A hiperfosfatemia que acompanha o hipoparatireoidismo é um grande fator de risco cardiovascular, pois é a responsável pelas calcificações que acometem esses pacientes (em gânglios da base, cerebrais e vasculares). Portanto, deve-se evitar ao máximo a hiperfosfatemia, evitando alimentos ricos em fósforo (que são os mesmos ricos em cálcio, ou seja, laticínios e queijos – o ideal nesses casos é repor o cálcio por suplemento, VO, pois não se acompanha de fósforo) e, se necessário, usam-se quelantes de fósforo, como se faz na insuficiência renal crônica.

Os pacientes com hipoparatireoidismo sempre devem ser rastreados para doenças cardiovasculares.

Pseudo-hipoparatireoidismo

Definição

O PHP é um conjunto de doenças em que ocorre a resistência a hormônios que agem via receptores acoplados à proteína G. A maioria dos casos se apresenta com resistência essencialmente ao PTH no TCP renal, podendo ter também resistência ao PTH em outros locais, por exemplo no osso.

Pode ainda haver resistência a outros hormônios cujos receptores são acoplados à proteína G, como o hormônio tireoestimulante (TSH), o hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), o hormônio luteinizante (LH), o hormônio folículo-estimulante (FSH) e o hormônio liberador de hormônio do crescimento (GHRH), causando quadro clínico compatível com fenótipo de osteodistrofia hereditária de Albright (OHA), descrita mais adiante. Dependendo do fenótipo do paciente (renal e não renal) e do local da mutação [se a subunidade alfa da proteína G estimulatória (GS-alfa) está mutada ou se a mutação ocorreu em alguma fase posterior à geração da GS-alfa], pode-se classificar cada paciente em um dos subtipos do PHP.

A mutação no gene *GNAS*, que codifica a GS-alfa, ocorre na grande maioria dos PHP, sendo estes classificados como PHP-1A. No entanto, em 20 a 30% dos casos de PHP essa mutação não foi identificada, e estes casos serão divididos em PHP-1B (se os pacientes não tiverem OHA) e PHP-1C (se tiverem manifestação renal + OHA – fenótipo idêntico ao PHP-1A, mas sem a mutação no gene *GNAS*).

Diagnóstico e quadro clínico

O quadro clínico de PHP simula o hipoparatireoidismo (cálcio baixo, fósforo elevado, fosfatúria baixa e capacidade tubular máxima [TM] elevada de fósforo, o que significa que a fosfatemia precisa estar muito elevada para que o fósforo comece a ser excretado pelos túbulos renais – leia mais sobre isso no Capítulo 26 – Conceitos Importantes em Metabolismo Ósseo). No entanto, o PTH é elevado, pois se trata de um quadro de resistência a esse hormônio. É sempre preciso excluir insuficiência renal crônica, hipomagnesemia e deficiência de vitamina D, que podem simular essa mesma bioquímica.

A calciúria costuma ser menor que no hipoparatireoidismo, pois no PHP geralmente ocorre resistência ao PTH no TCP, mas não tanto no túbulo contorcido distal (TCD), de modo que o PTH consegue agir normalmente nessa região, aumentando a reabsorção

tubular de cálcio. Portanto, não costuma haver hipercalciúria, nefrolitíase ou doença renal.

A hipocalcemia ocorre não pela hipercalciúria, mas pela reduzida formação de calcitriol, já que há resistência ao PTH no TCP (onde se encontra a maior parte da enzima 1-alfa-hidroxilase).

Além disso, os marcadores de *turnover* ósseo também são mais elevados (não são suprimidos como no hipoparatireoidismo), já que o osso geralmente também não apresenta essa resistência ao PTH.

A ação fosfatúrica do PTH no rim depende da geração de cAMP na urina após a ligação do PTH ao seu receptor no TCP. Como 75% do cAMP dosado na urina tem origem do estímulo do PTH, então pode-se inferir que essa dosagem do cAMP urinário é reflexo da ação ou falta de ação do PTH nos rins. No PHP-1, há redução do cAMP urinário e da fosfatúria. No PHP-2, há redução da fosfatúria, mas com cAMP urinário normal (ou seja, o defeito neste caso está em algum ponto entre a geração do cAMP e o estímulo da fosfatúria).

Etiologia

O PHP pode ser causado por uma mutação da GS-alfa, levando à resistência periférica à ação do PTH (mutação do gene *GNAS*), ou mutação de algum outro gene que seja importante para a sequência de eventos que ocorre entre a geração da proteína G e o estímulo da fosfatúria (algum gene ainda não identificado). A resistência pode ser apenas renal (TCP) ou ocorrer também em outros tecidos.

A resistência a outros hormônios que também agem via proteína G, causando um fenótipo conhecido como osteodistrofia hereditária de Albright (OHA) ocorre em alguns casos.

A mutação no PHP é sempre herdada da mãe, pois o alelo paterno sofre *imprinting* (quando um gene é expresso apenas por um alelo e o outro é inativado) no TCP, portanto, mesmo que ele esteja alterado, não causará resistência renal ao PTH. Quando o indivíduo herda o alelo mutado do pai, terá então o chamado pseudo-pseudo-hipoparatireoidismo (PPHP), no qual não ocorre nenhuma alteração renal, mas o indivíduo apresenta o fenótipo da OHA.

Classificação

Pseudo-hipoparatireoidismo tipo 1

No PHP-1 não ocorre aumento do cAMP urinário nem da fosfatúria após a administração de PTH, ou seja, a resistência renal ao PTH se dá em algum momento antes da geração do cAMP. É herdado sempre por uma mutação do alelo materno, de forma autossômica dominante. Portanto, o indivíduo fica em heterozigose. A maioria dos casos (70 a 80%) é causada por uma mutação de *GNAS*, que promove um defeito na subunidade estimulatória da proteína G, a qual fica apenas com 50% da sua capacidade estimulatória (PHP-1A). Os outros 20 a 30% dos pacientes se enquadram nos tipos 1B ou 1C, os quais não apresentam mutação no gene *GNAS*, mas em alguns outros genes, conhecidos ou não. Como no TCP renal quem codifica a proteína G local é apenas o alelo materno (o alelo paterno sofre *imprinting* nesse local), ocorre uma resistência completa ao PTH nesse setor (TCP). Já no TCD, a resistência é parcial, pois há proteínas G codificadas tanto por alelos maternos quanto paternos e, por isso, pode haver aumento da reabsorção tubular de cálcio estimulada pelo PTH nesse segmento. A calciúria acaba sendo menor do que no hipoparatireoidismo e não costuma haver doença renal.

Após infusão de PTH, nem o cAMP cíclico urinário e nem a fosfatúria aumentam (há resistência do TCP ao PTH).

PHP tipo 1A (70% dos casos de PHP). Mutação no *GNAS* que compromete a capacidade estimulatória da proteína G, que mantém apenas 50% da sua atividade. Além das alterações do metabolismo do cálcio e fósforo já descritas, o paciente evolui com OHA, que consiste na mutação da GS-alfa de outros receptores hormonais, em outros tecidos-alvo que dependem desta proteína, como os hormônios GHRH, GnRH, LH, FSH, TSH e glucagon. Portanto, a inatividade dessa proteína pode cursar com fenótipo de hipotireoidismo, baixa estatura, hipogonadismo, braquidactilia (encurtamento do 3º, 4º e 5º quirodáctilos ou de outros dedos das mãos por mecanismo desconhecido), ossificações ectópicas subcutâneas, face arredondada, bossa frontal, retardo mental [parece que algumas funções mentais dependem de sinalização via peptídio relacionado com o PTH (PTH-rp), em sistema nervoso central] e obesidade (resistência à ação lipolítica do estímulo adrenérgico, pois as catecolaminas também agem via receptores acoplados à proteína G). Esse quadro clínico será chamado de

OHA, sendo os sinais mais específicos dessa condição a braquidactilia e as calcificações subcutâneas. Não há descrição de resistência ao hormônio liberador de corticotrofina (CRH), hormônio adrenocorticotrófico ou corticotrofina (ACTH) e vasopressina na OHA, apesar desses hormônios também se ligarem a receptores acoplados à proteína G. A resistência óssea ao PTH está presente ou não. Neste último caso, o PTH elevado pode cursar com doenças ósseas, de modo semelhante ao que ocorre no hiperparatireoidismo, mas geralmente o osso no PSH-1A tem boa mineralização, com T e Z-escores até positivos, diferente do que costuma acontecer no PHP1-B. Estes pacientes devem ser investigados e tratados para todas essas alterações endócrinas descritas, que podem estar presentes.

PHP-1B. Geralmente apresentam resistência ao PTH no TCP, mas não apresentam defeito na proteína G dos outros receptores, não cursando com o fenótipo de Albright, mas apenas com as alterações de cálcio e fósforo. Ou seja, a resistência é apenas renal. Neste tipo de PHP, a GS-alfa encontra-se íntegra, com atividade de 100%, indicando que a mutação ocorre em algum ponto entre a geração da GS-alfa (que é normal) e o estímulo da secreção do cAMP (que não ocorre). Não se sabe ao certo onde está a mutação. Pode ser esporádico (maioria) ou herdado de forma autossômica dominante. Como não há resistência ao PTH no osso, esse pode sofrer consequências do PTH elevado, com alto *turnover*, perda de massa óssea e doença óssea de modo semelhante ao hiperparatireoidismo primário. Com o tempo, essa reabsorção óssea aumentada pode levar à normalização ou até à elevação da calcemia, evoluindo para um quadro clínico semelhante ao do hiperparatireoidismo.

PHP-1C. O fenótipo é o mesmo do tipo 1A (resistência renal associada ao fenótipo de Albright), mas a GS-alfa também está preservada e normal, com 100% de sua atividade, assim como no PHP-1B. As células de sangue periférico não apresentam mutação do gene *GNAS* e ainda há poucos tipos de mutação em outros genes descritos para este tipo de PHP.

Pseudo-hipoparatireoidismo tipo 2

No PHP-2 também ocorre baixa fosfatúria e elevada capacidade tubular máxima de fósforo (TM de fósforo), mas há aumento do cAMP urinário à infusão de PTH. Ou seja o defeito está entre o aumento do cAMP e o estímulo à fosfatúria. Não se sabe qual é a mutação nesses casos, nem qual é o tipo de herança. Já foi aventada a possibilidade de

ser uma doença adquirida, reversível e não herdada. O cálcio não está comprometido. Alguns pacientes com deficiência grave de vitamina D podem cursar com um quadro clínico semelhante ao do PHP-2, com aumento de fósforo sérico e baixa fosfatúria, porém esse quadro é transitório e reversível com a reposição de vitamina D.

Tratamento

O tratamento do PHP deve ser o mesmo instituído para o hipoparatireoidismo, visando normalizar o metabolismo do cálcio e do fósforo. Busca-se normalizar o PTH para saber se o tratamento está adequado. É necessário rastrear e tratar as outras endocrinopatias e acometimentos que podem estar presentes na OHA (1A e 1C).

Pseudo-pseudo-hipoparatireoidismo

Os pacientes que herdam a mutação do gene *GNAS* em heterozigose, do alelo paterno, podem ter o quadro clínico da OHA, sem haver a resistência renal ao PTH (já que há *imprinting* do alelo paterno mutado no TCP, sendo este silenciado nessa região). Portanto, eles apresentam todas as outras alterações fenotípicas, mas sem alteração no metabolismo do cálcio e do fósforo. Esta condição é denominada pseudo-pseudo-hipoparatireoidismo, ou PPHP.

O PHP-1A e o PPHP coexistem na mesma família (mas não na mesma geração) pois a mutação é a mesma, a única diferença é se foi herdada do pai ou da mãe. A GS-alfa desses pacientes está sempre funcionando apenas 50%.

O diagnóstico diferencial entre pseudo-hipoparatireoidismo e pseudo-pseudo-hipoparatireoidismo está descrito na Tabela 36.1.

Tabela 36.1 Resumo do diagnóstico diferencial entre pseudo-hipoparatireoidismo tipos 1A, 1B, 1C e 2 e pseudo-pseudo-hipoparatireoidismo.

Tipo de pseudo-hipoparatireoidismo	Ca	P	PTH	cAMP urinário pós-PTH	Fosfatúria pós-PTH	OHA	Outros hormôni alterados

PHP1A	↓	↑	↑	↓	↓	Sim	Sim
PHP1B	↓	↑	↑	↓	↓	Não	Não
PHP1C	↓	↑	↑	↓	↓	Sim	Sim
PHP2	↓	↑	↑	N	↓	Não	Não
PPHP	N	N	N	N	N	Sim	Não

Ca = cálcio; N = normal; OHA = osteodistrofia hereditária de Albright; P = fósforo; PHP = pseudo hipoparatireoidismo; PPHP = pseudo-pseudo-hipoparatireoidismo; PTH = paratormônio.

Sugestões de leitura

Bilezikian JP, Khan A, Potts Jr JT, Brandi ML et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis pathophysiology, target organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J Bone Miner Res* 2011;26(10):2317-37.

Kelly A, Levine MA. Disorders of calcium, phosphate, parathyroid hormone and vitamin D. In: Kappy MS, Allen DI Geffner ME. *Pediatric practice: endocrinology*. New York: McGraw-Hill; 2009. p. 191-256.

Long DN, Levine Ma, Germain-Lee EL. Bone mineral density in pseudohypoparathyroidism type 1a*J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):4465-75.

Mantovani, G. Pseudohypoparathyroidism: diagnosis and treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:3020-30.

Shoback D. Clinical practice: hypoparathyroidism. *N Engl J Med.* 2008;359(4):391-403.

Weinstein LS, Liu J, Sakamoto A, Xie T, Chen M. Minireview: GNAS: normal and abnormal function *Endocrinology*. 2004;145:5459-64.

Weinstein LS, Yu S, Warner DR, Liu J. Endocrine manifestations of stimulatory g protein alpha-subunit mutations and the role of genomic imprinting. *Endocr Rev.* 2001;22:675-705.

Yamamoto M, Akatsu T, Nagase T, Ogata E. Comparison of hypocalcemic hypercalciuria between patients with idiopathic hypoparathyroidism and those with gain of function mutations in the calcium-sensing receptor: is it possible to differentiate the two disorders? *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85(12):4583-91.

37

Alterações do Receptor Sensor de Cálcio

Sensor de cálcio

Os receptores sensores de cálcio (CaSR) são receptores acoplados à proteína G presentes em quase todo o organismo, incluindo as células das paratireoides, onde são mais prevalentes, e no ramo espesso da alça de Henle nos rins. Sua função é se ligar ao cálcio sérico e, com isso, sinalizar ao órgão-alvo a respeito da calcemia naquele momento.

Quando os níveis de cálcio estão baixos, os CaSR sinalizam esta situação de hipocalcemia às paratireoides, que aumentam a secreção de paratormônio (PTH), e também aos sensores dos túbulos renais, que aumentam a reabsorção tubular de cálcio (tanto via PTH no túbulo contorcido distal, quanto de forma PTH independente na alça de Henle) e a conversão de 25-vitamina D em 1,25-vitamina D (calcitriol) dentro dos rins. Todas as alterações visam retornar a calcemia aos seus valores habituais basais. Já nas situações de hipercalcemia, ocorre o contrário, ou seja, redução da secreção de PTH pelas paratireoides, da reabsorção tubular renal de cálcio e da produção renal de 1,25-vitamina D via sinalização do CaSR.

Hipercalcemia hipocalciúrica familiar

Diagnóstico

Hipercalcemia PTH dependente com fração de excreção de cálcio < 1%, associado à história familiar positiva de quadro semelhante (parentes de primeiro grau, pois a herança é autossômica dominante). Em casos duvidosos, pode-se pesquisar a presença da mutação no CaSR. Em caso de hipercalcemia com calciúria < 100 mg/dia, deve-se suspeitar de hipercalcemia hipocalciúrica familiar. Se estiver entre 100 e 200 mg/dia, deve-se calcular a fração de excreção de cálcio para saber se é menor que 1%; se >

200 mg/dia, é muito improvável se tratar deste diagnóstico.

O cálculo da fração de excreção do cálcio é:

$$\text{Ca urinário} \times \text{creatinina (Cr) plasma/Ca plasma} \times \text{Cr urinária}$$

Etiologia

Mutação inativadora no receptor sensor de cálcio (presente em praticamente todas as células do organismo), que passa a interpretar que a calcemia está mais baixa do que realmente está. Com isso, ocorre aumento do *setpoint* do cálcio, promovendo maior reabsorção de cálcio nos túbulos renais, de modo a elevar seu nível sérico e reduzir a calciúria.

Já existe descrição de hipercalcemia hipocalciúrica familiar por anticorpo contra o CaSR. Neste caso, é uma forma adquirida e geralmente ocorre em pessoas com outras doenças autoimunes associadas.

Transmissão

A transmissão é autossômica dominante.

Tratamento

- Hidratar-se bem
- Manter dieta normocálcica (800 a 1.000 mg/dia de cálcio)
- Não ingerir suplementos de cálcio, vitamina D, diuréticos tiazídicos ou lítio
- Conduta expectante.

Prognóstico

O prognóstico é muito bom, pois geralmente não cursa com nenhuma das disfunções do hiperparatireoidismo primário, não evoluindo com doença óssea ou renal. Por isso, não necessita de nenhum tipo de tratamento específico visando baixar a hipercalcemia, que geralmente é leve.

Hiperparatireoidismo neonatal

Forma rara e grave da hipercalcemia hipocalciúrica familiar, na qual a criança herda os dois alelos mutados. O recém-nascido apresenta níveis muito elevados de PTH e cálcio

nos primeiros dias de vida, evoluindo com hipotonia, dificuldade em se alimentar, baixo ganho ponderal e desconforto respiratório. Nos casos graves, o tratamento é feito com paratireoidectomia total.

Hipocalcemia hipercalciúrica familiar

■ Diagnóstico

Hipocalcemia hipercalciúrica com PTH baixo, mas presente, e história familiar positiva (herança autossômica dominante).

Faz diagnóstico diferencial com hipoparatireoidismo congênito, mas neste caso o PTH está ausente. Além disso, nos casos de hipoparatireoidismo, geralmente o cálcio sérico é bem mais baixo, a calciúria é maior e o fósforo também é mais elevado.

■ Etiologia

Mutação ativadora do CaSR que interpreta que a calcemia está mais alta do que realmente está. Com isso, ocorre redução do *setpoint* do cálcio, que passa a eliminar grande quantidade de cálcio na urina, de modo a reduzir a concentração sérica do cálcio e aumentar a calciúria.

■ Tratamento

Realiza-se suplementação com cálcio, calcitriol e diuréticos tiazídicos.

■ Prognóstico

O prognóstico é bom, pois geralmente o cálcio não é tão baixo como no hipoparatireoidismo verdadeiro, não sendo sintomático. O fósforo não se eleva tanto, não aumentando o risco cardiovascular.

Síndrome de Bartter tipo V

A síndrome de Bartter é caracterizada por diversas mutações que comprometem a reabsorção de sódio e cloro no ramo espesso da alça de Henle, resultando em poliúria, natriurese, retardo de crescimento, alcalose metabólica, hipopotassemia, elevação de renina e aldosterona (perda hídrica ativa o sistema renina-angiotensina-aldosterona e a

secreção de prostaglandina E), mas sem aumento de pressão arterial. Mutações ativadoras no CaSR foram descritas, caracterizando a síndrome de Bartter tipo V, levando a hipocalcemia e hipercalciúria associadas. O tratamento é feito com reposição de sódio e potássio, anti-inflamatórios não esteroides (bloqueia a liberação de prostaglandinas) e bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Sugestões de leitura

Breitwieser GE. Minireview: the intimate link between calcium sensing receptor trafficking and signaling: implications for disorders of calcium homeostasis. *Mol Endocrinol.* 2012;26: 1482-95.

Brown EM. Antiparathyroid and anticalcium sensing receptor antibodies in autoimmune hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2009;38:437-45.

Brown EM. Clinical lessons from the calcium sensing receptor. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3:122-33.

D'Souza-Li L. The calcium-sensing receptor and related diseases. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;50(4):628-39.

Lienhardt A, Bai M, Lagarde JP, Rigaud M, Zhang Z et al. Activating mutations of the calcium-sensing receptor: Management of hypocalcemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:5313-23.

Magno AL, Ward BK, Ratajczak T. The calcium sensing receptor: A molecular perspective. *Endocr Rev.* 2011;32:3-30.

38

Nefrolitíase

Epidemiologia

A prevalência de nefrolitíase é 6,3% em homens e 4,1% em mulheres.

Etiologia dos cálculos

- Mistos (oxalato e fosfato de cálcio): 37%
- Oxalato de cálcio: 26%
- Fosfato de amônio magnesiano (estruvita): 22%
- Fosfato de cálcio: 7%
- Ácido úrico: 5%
- Cistina: 2%.

Relação de nefrolitíase com doença óssea

Estudos mostram que os pacientes com nefrolitíase evidenciam comprometimento muito maior da massa óssea e 4 vezes mais fraturas osteoporóticas do que os pacientes sem a doença.

Pessoas com nefrolitíase têm perda maior de massa óssea ao longo da vida, principalmente na coluna lombar. Quanto maior a hipercalciúria, maior essa perda e o risco de fratura de fragilidade.

Fatores de risco para hipercalciúria

- Dieta rica em sódio: reduz a reabsorção de cálcio no túbulo contorcido proximal, or a reabsorção do cálcio é dependente da reabsorção do sódio

- Dieta hiperproteica: aumenta a acidose, o que aumenta a expressão do ligante do receptor ativador do fator nuclear Kappa-B (RANKL) e, com isso, induz a reabsorção óssea; reduz o pH da urina, aumentando a ligação do cálcio com oxalato e fosfato; e aumenta a hiperfiltração glomerular, com perda renal de cálcio
- Genética
- Aumento da concentração de calcitriol: ocorre em 40 a 60% dos pacientes com nefrolitíase e hipercalciúria ou na atividade dos receptores de calcitriol, causando maior absorção intestinal de cálcio e maior reabsorção óssea, reduzindo a formação de osso
- Redução da expressão de fator de transformação do crescimento beta (TGF-beta), qu é um fator associado a maior formação e menor reabsorção do osso
- Aumento de citocinas inflamatórias que estimulam a expressão de RANKL e a reduç da osteoprotegerina, desviando o equilíbrio do esqueleto para maior reabsorção e uma menor formação
- Tubulopatia renal: pode cursar com citrato urinário baixo e acidose metabólica pela perda tubular de bicarbonato, aumento do paratormônio (PTH) pela perda renal do cálcio
- Hipofosfatemia: por si só, é fator de risco para hipercalciúria, pois aumenta a produção de 1,25-vitamina D (calcitriol), o que causa maior absorção intestinal de cálcio. Portanto, a hipofosfatemia leva à hipercalciúria.

Hipercalciúria idiopática

Condição que cursa com balanço negativo de cálcio. É definida como uma calciúria acima de 250 mg/dia em mulheres, acima de 300 mg/dia em homens ou maior que 200 mg em paciente com dieta pobre em cálcio (com menos de 400 mg/dia) por 1 semana. As causas são:

- Absortiva: causada primariamente por aumento da taxa de absorção intestinal do cálcio. A maioria dos pacientes tem a 1,25-vitamina D no seu limite superior. O problema pode ser no aumento da 1,25-vitamina D ou na maior quantidade ou atividade dos receptores de vitamina D (VDR). A doença óssea parece ser mais acentuada que nos outros tipos de hipercalciúria, provavelmente pelo maior efeito

do calcitriol estimulando a reabsorção no osso. Cursa com calciúria mais alta após sobrecarga oral de cálcio e inibição do PTH após essa sobrecarga. No jejum, a calciúria é menor e o PTH, normalizado. Um paciente com hipercalciúria e PTH no limite inferior sugere que a causa seja realmente absortiva:
    - Tipo 1: aparece mesmo com dieta pobre em cálcio (a absorção é muito aumentada)
    - Tipo 2: aparece apenas com dieta rica em cálcio
- Reabsortiva: causada por PTH elevado ou, pelo menos, não suprimível, aumentando reabsorção óssea e levando à perda de cálcio do osso na urina. Cursa com calciúria basal alta, que aumenta após sobrecarga oral de cálcio, e PTH basal aumentado, que não é suprimido após essa sobrecarga
- Renal: causada por perda de cálcio primariamente renal, levando à elevação de PTH para compensar a calcemia por meio de maior absorção intestinal e reabsorção óssea secundariamente. Cursa com calciúria basal alta e PTH basal alto. Após sobrecarga oral há aumento de calciúria e queda do PTH.

Se uma hipercalciúria for detectada, uma avaliação laboratorial que inclua PTH cálcio total e iônico, fósforo, 1,25-vitamina D, magnésio e hormônio tireoestimulante (TSH) se faz necessária. Com evidências atuais do aumento da perda óssea em pacientes com hipercalciúria, a realização de densitometria óssea deve ser considerada.

Outras condições associadas à nefrolitíase

Hipocitratúria. Caracterizada pela excreção de citrato < 500 mg/24 h em mulheres e < 434 mg/24 h em homens. O citrato é um inibidor endógeno da formação de cálculos, que aumenta a solubilidade do fosfato e do oxalato de cálcio. A hipocitratúria pode ser idiopática ou associada à acidose metabólica, acidose tubular renal, doença inflamatória intestinal, hiperaldosteronismo primário e dietas hiperproteicas.

Hiperoxalúria. Resultante da ingesta aumentada (além da dieta, inclui uso excessivo de vitamina C, uma vez que o ácido ascórbico é metabolizado a oxalato), da absorção intestinal aumentada, presente em síndromes de má absorção (quadro conhecido como hiperoxalúria entérica – o cálcio alimentar se liga ao oxalato em condições normais,

formando um composto insolúvel que é eliminado nas fezes; nas síndromes de má absorção, os ácidos graxos se ligam ao cálcio e sobra oxalato livre para ser absorvido), ou da produção aumentada por erros do metabolismo (hiperoxalúria primária tipos 1, 2 e 3).

Hiperuricosúria. Definida pela excreção urinária de ácido úrico > 750 mg/dia para mulheres e > 800 mg/dia para homens. Causada por dieta rica em purina ou superprodução endógena (mecanismo desconhecido).

Cistinúria. Distúrbio autossômico recessivo, no qual há prejuízo do transporte intestinal e tubular de aminoácidos dibásicos.

Investigação de calculose metabólica

Anamnese

- Avaliação de doenças de base: gota, acidose tubular renal, doenças granulomatosas, neoplasias, hiperparatireoidismo, malformações renais, cirurgias bariátricas, síndrome do intestino curto e síndrome metabólica
- Avaliação do histórico familiar de nefrolitíase
- Avaliação de hábitos de vida: ingestão hídrica, atividade profissional e dieta (se ric em sódio, proteínas, purinas ou oxalato).

Exames

- Ureia e creatinina
- Sódio (Na), potássio (K), cálcio (Ca), fósforo (P), cloro (Cl) e magnésio (Mg)
- PTH, albumina e vitamina D
- Ácido úrico
- Gasometria venosa (acidose metabólica?)
- Urina tipo 1
- Urina 24 h: volume, pH, creatinina, Na, Ca, P, Mg, oxalato, citrato e ácido úrico
- Radiografia de abdome: cálculos com componente de cálcio costumam ser radiopac Cálculos de ácido úrico puro podem ser radiotransparentes
- Tomografia computadorizada (TC) de abdome e pelve sem contraste: avaliam se a calculose é bilateral

- Avaliação da composição do cálculo expelido.

Tratamento crônico da nefrolitíase

- Ingesta hídrica abundante
- Dieta hipossódica, pobre em oxalato (muito presente em feijões, chá preto, chocolat frutas cítricas, frutas vermelhas, beterraba, nozes, tofu, aipo e espinafre) e purinas (presentes em carnes vermelhas e frutos do mar), hipoproteica e normocálcica. Não se indica dieta pobre em cálcio, pois, além de não reduzir a formação de cálculos (na falta de cálcio, sobra mais oxalato para ser absorvido no intestino), pode piorar ainda mais a massa óssea
- Alcalinização da urina (citrato de potássio, Litocit – comprimidos de 5 e 10 mEq, posologia de 10 a 20 mEq, 3 vezes/dia): além de aumentar o citrato na urina, solubiliza o cálcio e aumenta o pH urinário, reduzindo a precipitação de cristais de cálcio. É capaz de aumentar o pH do sangue, e, com isso, diminuir a calciúria e a reabsorção do osso, aumentando a formação óssea e melhorando a densidade mineral óssea (DMO), o T-escore e a doença óssea que ocorre com a nefrolitíase. Isso porque o sangue mais alcalino estimula a formação e inibe a reabsorção óssea (aumenta os marcadores de formação e reduz o telopeptídio C-terminal – CTX)
- Tiazídicos: ao reduzirem a calciúria, conseguem reduzir o PTH e, com isso, c remodelamento ósseo, principalmente a reabsorção. Estudos já comprovaram que o uso de tiazídicos é capaz de aumentar a DMO e reduzir o risco de fraturas em pacientes com nefrolitíase por hipercalciúria. Parece que, além de reduzir a calciúria, os tiazídicos têm também um efeito direto estimulando osteoblastos e inibindo osteoclastos
- Hipocitratúria: reposição de citrato de potássio
- Hiperoxalúria: dieta pobre em oxalato e gorduras, reposição de cálcio, alcalinizaçã da urina, colestiramina (liga-se ao oxalato, reduzindo sua absorção)
- Hiperuricosúria: alcalinização da urina e alopurinol (100 a 300 mg/dia).

Sugestões de leitura

Borghi L et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *New*

England Journal of Medicine. 2002;346(2):77-84.

Miller NL, Lingeman JE. Management of kidney stones. *BMJ.* 2007;334(7591):468-72.

Moe OW. Kidney stones: pathophysiology and medical management. *Lancet.* 2006;367(9507):333-44.

Pak CYC et al. Defining hypercalciuria in nephrolithiasis. *Kidney International.* 2011;80:777-82.

Sakhaee K et al. Nephrolithiasis-associated bone disease: pathogenesis and treatment options. *Kidney International.* 2011;79:393-403.

39

Hipercalcemia

Definição

Consiste em cálcio total acima do limite superior da normalidade (LSN) para o método que geralmente é > 10,6 mg/dℓ.

Classificação quanto à gravidade

- Leve: 10,6 a 12 mg/dℓ
- Moderada: 12 a 14 mg/dℓ
- Grave: > 14 mg/dℓ.

Classificação quanto à dependência do paratormônio

- Paratormônio (PTH)-dependente: com PTH > 30 pg/mℓ
- PTH independente: com PTH < 30 pg/mℓ.

Quadro clínico

- Sintomas neurológicos variados, incluindo sonolência, confusão mental e coma: as manifestações dependem da gravidade e da velocidade de instalação da hipercalcemia, do estado neurológico prévio, das comorbidades e das medicações em uso
- Poliúria, polidipsia, desidratação e insuficiência renal aguda pré-renal (quadro de diabetes insípido nefrogênico por resistência renal à vasopressina e redução da expressão tubular de aquaporina-2)
- Constipação intestinal: o cálcio se liga ao receptor sensor de cálcio (CaSR) das

células intestinais, aumentando as cargas positivas no intracelular (via segundos mensageiros, não sendo o próprio cálcio que entra na célula). Isso dificulta a despolarização da célula e, consequentemente, a contração muscular e o peristaltismo

- Fraqueza muscular: dificuldade de despolarização da musculatura esquelética també por aumento de cargas positivas no interior da célula
- Epigastralgia, náuseas e vômitos
- Nefrolitíase e nefrocalcinose
- Calcificações vasculares
- Redução do intervalo QTc
- Pancreatite.

Etiologias

Paratormônio-dependente

- Hiperparatireoidismo primário (HPP): é a principal causa de hipercalcemia na atualidade
- Hiperparatireoidismo terciário
- Hipercalcemia hipocalciúrica familiar
- Carcinoma de paratireoide
- Secreção ectópica de PTH: extremamente raro, é mais provável um paciente ter un câncer associado a um HPP do que um tumor secretor de PTH
- Uso de lítio ou tiazídicos.

PTH independente

- Neoplasias: segunda maior causa de hipercalcemia atualmente, correspondendo a 9(das hipercalcemias de pacientes internados. Mecanismos fisiopatológicos de hipercalcemia tumoral:
    - Humoral (80% dos casos): causada pela produção ectópica tumoral de PTH-rp (peptídio relacionado com o PTH), principalmente por tumores de células escamosas (pulmão, esôfago, cabeça e pescoço, pele, cérvice uterino, ovário, mama e rim). Resulta em hipercalcemia por maior reabsorção óssea e tubular

renal, via humoral pelo PTH-rp. Já a absorção intestinal de cálcio está diminuída porque há redução na produção do calcitriol, uma vez que o PTH-rp inibe a 1-alfa-hidroxilase (diferente do que ocorre no HPP). Ocorre também fosfatúria e hipofosfatemia, e nessa situação a hipercalcemia não acontece por metástase óssea ou comprometimento ósseo pelo tumor

- Ação osteolítica local (20% dos casos): principalmente tumores de mama, próstata, mieloma, leucemias e linfomas. Ocorre invasão local do osso pelo tumor, que produz citocinas e fatores inflamatórios que estimulam o osteoclasto a fazer reabsorção local
- Aumento na produção de calcitriol: há alguns casos descritos de linfomas que produzem 1-alfa-hidroxilase e convertem 25-vitamina D em 1,25-vitamina D (calcitriol). Ocorre hipercalcemia por aumento na absorção intestinal e reabsorção tubular renal de cálcio. É o mesmo mecanismo das doenças granulomatosas
- Hiperparatireoidismo ectópico: tumores produtores de PTH (e não de PTH-rp). extremamente raro, há apenas dez casos descritos na literatura

- Sarcoidose, tuberculose e doenças granulomatosas: produzem 1-alfa-hidroxilase dentro do granuloma, aumentando a formação de calcitriol e causando hipercalcemia por maior absorção intestinal e reabsorção renal do cálcio
- Intoxicação por vitamina D ou calcitriol
- Hipertireoidismo: por aumento da reabsorção óssea
- Insuficiência adrenal: por mecanismo desconhecido, mas a hipercalcemia melhora co o tratamento da insuficiência adrenal
- Feocromocitoma, VIPoma (tumor secretor de peptídio intestinal vasoativo – VIP): as catecolaminas e o VIP parecem aumentar a reabsorção óssea
- Imobilização: por estímulo à reabsorção óssea e inibição da formação
- Síndrome leite-álcali: ingestão excessiva de leite (litros) associado ao uso de antiácidos (prática comum antigamente) para tratamento de úlcera péptica. Observa-se hipercalcemia, alcalose metabólica e insuficiência renal aguda
- Medicamentos: antiácidos com cálcio na sua composição; tiazídicos; lítio (estimula secreção de PTH em 5% dos usuários, e pode estimular diretamente reabsorção tubular renal de cálcio); suplementos de cálcio, vitamina D e calcitriol; intoxicação

por vitamina A; PTH recombinante (teriparatide); estrógenos e moduladores seletivos dos receptores estrogênicos (SERMS), aminofilina, foscarnet, hormônio do crescimento (GH) etc.

- Nutrição parenteral com altas concentrações de cálcio e vitamina D
- Hipercalcemia artefactual: por aumento nas proteínas plasmáticas (p.ex., na desidratação, quando a albumina está aumentada, e no mieloma múltiplo, quando as globulinas estão aumentadas), ou por aumento do número de células sanguíneas (trombocitose importante, leucocitose importante, causando a saída de cálcio do intracelular para o extracelular *in vitro*). Nestas situações, o cálcio total fica alto, com cálcio iônico normal
- Insuficiência renal crônica (IRC): por hiperparatireoidismo terciário, ou pelo uso de calcitriol e suplementos de cálcio para tratamento do hiperparatireoidismo secundário e da hiperfosfatemia
- Gestação e lactação: nestas condições pode ocorrer um aumento de PTH-rp, que aumenta a reabsorção óssea e o aporte de cálcio para o feto. Muitas pacientes com hipoparatireoidismo necessitam suspender a reposição de cálcio e calcitriol na gestação ou lactação porque desenvolvem hipercalcemia
- Hipofosfatemia: causa redução da síntese de fator de crescimento de fibroblasto 23 (FGF-23) com consequente desinibição da síntese de calcitriol, e com isso aumento da absorção intestinal de Ca e P
- Fase de recuperação de rabdomiólise: a hiperfosfatemia que ocorre nessa situação leva a um aumento do PTH, o qual promove hipercalcemia.

Tratamento

O tratamento depende da gravidade da apresentação clínica. Casos leves ou assintomáticos podem ser conduzidos ambulatorialmente, enquanto hipercalcemia grave e sintomática é considerada uma emergência médica e deve ser tratada rapidamente:

- Deve-se aumentar a excreção renal de cálcio:
  - Hidratação (a natriurese estimula a calciúria no túbulo contorcido proximal): a hidratação pode ser estimulada por via oral (VO) em casos de hipercalcemia mais leve, ou deve ser intravenosa (IV) em casos de hipercalcemia grave.

Quadros de hipercalcemia mais grave devem ser tratados com 4.000 a 6.000 mℓ/dia de soro fisiológico (SF), procurando manter o débito urinário entre 100 e 150 mℓ/h

- Furosemida: deve ser iniciada sempre após a hidratação do paciente. Em casos mais leves pode ser dada VO, e em casos graves deve ser dada IV em doses de 40 mg a cada 6 ou 12 h, conforme a intensidade da hipercalcemia.

- Inibir a reabsorção óssea:
  - Bisfosfonatos (pamidronato, ácido zoledrônico): em pacientes com hipercalcemia grave, o pamidronato pode ser administrado na dose 30 a 60 mg, diluído em 250 a 500 mℓ de SF (correr em 2 a 4 h). A dose não deve ser repetida nos próximos 7 dias
  - Calcitonina: 2 a 4 UI/kg, subcutânea, a cada 12 h
  - Calcimiméticos: cinacalcet, na dose de 30 a 120 mg/dia em uma ou duas doses
- Reduzir a absorção intestinal de cálcio:
  - Baixa ingesta de produtos ricos em cálcio
  - Evitar vitamina D e exposição solar
  - Corticoides (prednisona 1 mg/kg): indicados nos casos de linfomas, mieloma e sarcoidose
- Tratar a causa de base.

Sugestões de leitura

Brown EM, Macleod RJ. Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signaling*Physiol Rev.* 2001;81(1):239-97.

Chattopadhyay N. Effects of calcium-sensing receptor on the secretion of parathyroid hormone-related peptide and its impact on humoral hypercalcemia of malignancy. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006;290:E761-70.

Horwitz MJ, Stewart AF. Malignancy-associated hypercalcemia and medical management. In: Endocrinology. 6. ed Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010. p. 1198-211.

Jacobs TP, Bilezikian JP. Clinical review: rare causes of hypercalcemia. *JCEM.* 2005;90(11):6316-22.

Stewart AF. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med.* 2005;352:373-9.

Strewler GJ. The physiology of parathyroid hormone-related protein. *N Engl J Med.* 2000;342:177-85.

40

Hipocalcemia

Definição

Ocorre quando o cálcio (Ca) total está abaixo do limite inferior da normalidade (LIN) para o método, que geralmente é < 8,5 mg/dℓ.

Quadro clínico

- Assintomático
- Parestesias
- Cãibras
- Tetania
- Convulsões
- Arritmias (QTc alargado)
- Broncospasmo
- Laringospasmo.

Classificação etiológica

- Hipocalcemia factícia: como 40% do cálcio circula ligado às proteínas plasmáticas, principalmente a albumina, pacientes com hipoalbuminemia podem apresentar baixa dosagem de cálcio total, porém com valores de cálcio iônico (forma ativa) normais. Nesses casos, é importante fazer a correção da calcemia pelo valor de albumina encontrado:

$$\text{Ca corrigido} = \text{Ca total} + (4 - \text{albumina}) \times 0{,}8$$

- Causas de hipocalcemia com fósforo (P) normal ou baixo:

- Redução na quantidade ou na ação do calcitriol (raquitismo, osteomalacia)
- Hipercalciúria
- Depósitos de cálcio em locais indevidos
- Hipocalcemia do paciente crítico. A maioria dos pacientes críticos tem cálcio baixo por dois motivos: pela hipomagnesemia, que reduz a secreção e ação do paratormônio (PTH), e pelo aumento de proteínas inflamatórias que se ligam ao cálcio, reduzindo as concentrações do cálcio ionizado e do cálcio total

- Causas de hipocalcemia com fósforo alto:
  - Insuficiência renal crônica
  - Hipoparatireoidismo verdadeiro:
    - Pós-cirúrgico
    - Pós-radioterapia
    - Doença local da paratireoide: infecciosa, granulomatosas, neoplásica, intoxicação por metal pesado etc.
    - Hipercalcemia materna: levando à hipocalcemia no recém-nascido
    - Autoimune
    - Causas genéticas: síndrome de DiGeorge (ausência ou hipoplasia do timo e paratireoides, malformações cardíacas, renais ou de audição), síndrome poliglandular autoimune tipo 1 (por mutação do gene *AIRE*) e outras mutações genéticas
    - Idiopático
    - Hipocalcemia hipercalciúrica familiar: mutação ativadora do receptor sensor de cálcio (CaSR)
    - Hipomagnesemia: reduz secreção e ação do PTH
  - Pseudo-hipoparatireoidismo:
    - Tipo 1: não há aumento na produção e secreção de AMP cíclico (cAMP) urinário após estímulo com PTH e, portanto, também não ocorre fosfatúria. Subdividido em:
      - Tipo 1A: a mutação ocorre na região codificadora do *GNAS1* (gene que codifica a subunidade alfa da proteína estimulatória Gs-alfa). Há comprometimento renal e o fenótipo compatível é com osteodistrofia de Albright

- Tipo 1B: a proteína Gs-alfa é normal. A alteração ocorre entre a geração da Gs-alfa e a produção de cAMP. Existe alteração renal, mas sem fenótipo de Albright
  - Tipo 1C: a proteína Gs-alfa também é normal como no 1B, mas há fenóti de Albright, além da alteração renal. Clinicamente idêntico ao 1A
  - Tipo 2: há aumento de cAMP urinário após estímulo com PTH, no entanto, nã há aumento de fosfatúria. Ou seja, há algum problema de sinalização entre a formação do cAMP e o estímulo à fosfatúria. Não se sabe qual é o tipo de transmissão, talvez a maioria dos casos seja adquirida. Há alguns casos descritos de pseudo-hipoparatireoidismo tipo 2 em pacientes com tubulopatias proximais, em pacientes em uso de determinadas drogas e em pacientes com deficiência de vitamina D (pseudo-hipoparatireoidismo transitório, corrigido com melhora da condição clínica)
- Hipomagnesemia: reduz a secreção e causa resistência ao PTH.

Tratamento

O tratamento da hipocalcemia depende da gravidade e da apresentação. Quadros leves e assintomáticos podem ser conduzidos ambulatorialmente, com reposição de cálcio pela dieta ou por via oral. Já os casos graves e muito sintomáticos, principalmente se houver sintomas de irritabilidade neuromuscular, devem ser tratados com reposição venosa de cálcio e associação com calcitriol.

- Reposição de cálcio: se o fósforo estiver normal ou baixo, pode-se indicar dieta rica em laticínios. Caso o fósforo esteja elevado, deve-se evitar os laticínios, pois esses também são ricos em fósforo. Neste caso, preferir suplementação com comprimidos de cálcio
- Reposição de calcitriol nos casos de hipocalcemia com PTH baixo e, portanto, fósfo elevado, pois na falta de PTH ocorre produção insuficiente de calcitriol
- Deve-se tratar a doença de base.

Disponibilidade de cálcio elementar nos vários tipos de sais de cálcio

- Carbonato de cálcio: 40%

- Fosfato de cálcio: 39%
- Cloreto de cálcio: 27%
- Citrato de cálcio: 21%
- Lactato de cálcio: 13%
- Gluconato de cálcio: 9%
- Glucobionato de cálcio: 6,5%.

Tratamento da hipocalcemia aguda

- Gluconato de cálcio 10%, dilui-se 10 mℓ em 100 mℓ de soro glicosado (SG) a 5% e administra-se por via intravenosa (IV) em 5 a 10 min. Esta infusão fornece 90 mg de cálcio elementar e geralmente cursa com melhora dos sintomas agudos. Deve-se evitar cloreto de cálcio em infusão em *bolus*, pois pode ser irritante e esclerosante para a veia
- Gluconato de cálcio 10%, 10 ampolas (100 mℓ) diluídas em 900 mℓ de SG a 5% (solução com 0,9 mg de cálcio elementar por mℓ), administração em bomba de infusão contínua a aproximadamente 50 mℓ/h (45 mg/h), modificando a dose conforme a calcemia colhida a cada 6 h. Deixar cerca de 1 a 3 mg/kg/h de cálcio elementar
- Sempre corrigir o magnésio.

Sugestões de leitura

Bilezikian JP, Khan A et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2011;26(10):2317-37.

Cooper MS, Gittoes NJ. Diagnosis and management of hypocalcaemia. *BMJ*. 2008;336:1298-302.

Levine MA. Pseudohypoparathyroidism. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Martin JT. *Principles of bone biology*. New York: Academic Press; 2002. p. 1137-63.

Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M. A review of drug induced hypocalcemia. *J Bone Miner Metab*. 2009;27:635-42.

Malloy PJ, Feldman D. Genetic disorders and defects in vitamin D action. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39:333-46.

Shoback D. Clinical practice: hypoparathyroidism. *N Engl J Med*. 2008;359:391-403.

Seção

4

Neuroendocrinologia

- Patrícia Sales
- Marina Cunha Silva
- Larissa Pereira Marcon

41

Patologia dos Tumores Hipofisários

Anatomia e desenvolvimento da hipófise

Em adultos normais, a glândula hipófise pesa cerca de 0,6 g e mede aproximadamente 12 × 9 × 6 mm nos diâmetros transversal, anteroposterior e vertical, respectivamente. Durante a gravidez, essas medidas podem aumentar, com acréscimo no peso hipofisário de até 1 g. A hipófise está localizada na base do cérebro, no interior da sela túrcica, e sua parte posterior se liga ao hipotálamo pelo infundíbulo, também chamado de haste hipotálamo-hipofisária. Encontra-se próxima ao quiasma óptico (que fica na sua parte superior), sendo envolvida pelo osso esfenoidal inferiormente e coberta pelo diafragma selar na sua porção superior. Lateralmente, têm-se os seios cavernosos, que são atravessados pelo terceiro nervo craniano (oculomotor), quarto nervo (troclear), ramos oftálmico e maxilar do quinto nervo (V1 e V2 do trigêmeo), sexto nervo (abducente) e pelas artérias carótidas internas (Figuras 41.1 e 53.1 A).

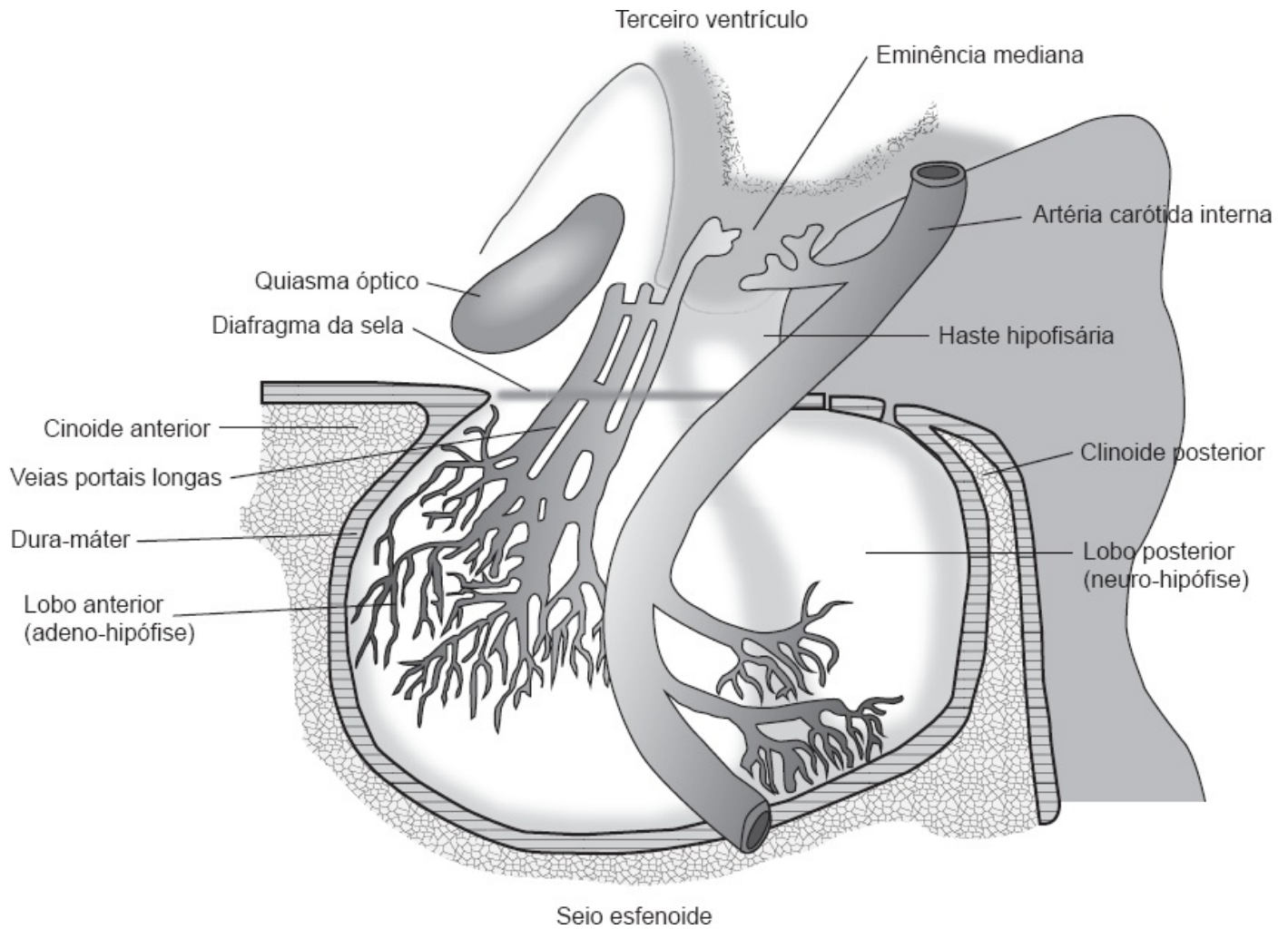
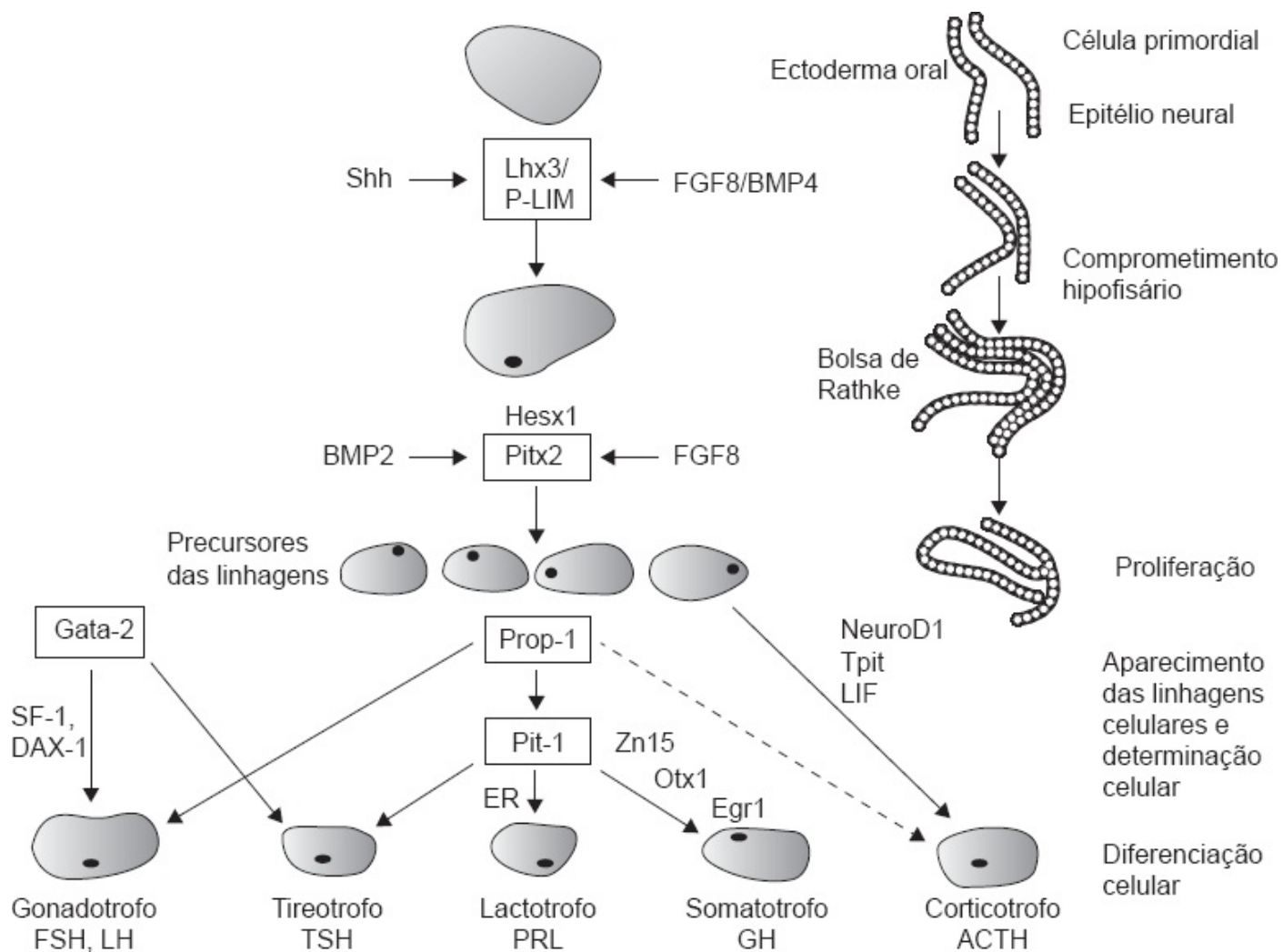



Figura 41.1 Corte sagital das estruturas selares.

A hipófise se origina de duas estruturas diferentes. O lobo posterior, ou neuro-hipófise, se origina da extensão caudal do hipotálamo embrionário, e o lobo anterior, ou adeno-hipófise, deriva embriologicamente da bolsa de Rathke, um divertículo da cavidade oral primitiva. Conforme ocorre ou não a expressão de alguns genes e proteínas reguladoras de transcrição, as células da adeno-hipófise se diferenciam em seis tipos celulares principais descritos a seguir.

A Figura 41.2 resume o desenvolvimento destes seis tipos de células hipofisárias.

Aparecimento fetal	12 semanas	12 semanas	12 semanas	8 semanas	8 ser
Hormônio	FSH, LH	TSH	PRL	GH	POM
Locus cromossômico do gene	β-11p; β-19q	α-6q, β-1p	6	17q	2q
Proteína	Subunidades α e β da glicoproteína	Subunidades α e β da glicoproteína	Polipeptídeo	Polipeptídeo	Polip
Estimuladores	GnRH, estrogênio	TRH	Estrogênio, TRH	GHRH GHS	CRH citoc

Inibidores	Esteroides sexuais, inibina	T3, T4, dopamina, somatostatina, glicocorticoides	Dopamina	Somatostatina, IGF-1	Glicc
Glândula-alvo	Ovários, testículos	Tireoide	Mama, outros tecidos	Fígado, ossos, outros tecidos	Supr
Efeito trófico	Esteroides sexuais Crescimento folicular Maturação das células germinativas	Síntese e secreção de T4	Produção de leite	Produção de IGF-1, indução do crescimento, antagonismo insulínico	Prod ester

Figura 41.2 Modelo de desenvolvimento da hipófise anterior e da determinação da linhagem celular por meio da cascata de fatores de transcrição. As células tróficas são representadas juntamente com os fatores de transcrição que reconhecidamente determinam a expressão genética humana ou murina. ACTH = hormônio adrenocorticotrófico; BMP = proteina morfogenetica ossea; FSH = hormonio foliculo-estimulante; H = homem; LH = hormonio luteinizante; M = mulher; PRL = prolactina; TSH = hormônio tireoestimulante. Adaptada de Melmed, 2011.

- Corticotrofos: expressam genes como o *corticotroph upstream transcription-bindir* (CUTE), T-Pit e Neuro D1/Beta 2
- Somatotrofos: expressam fator de transcrição positivo pituitário específico 1 (PIT1/POU1F1)
- Somatomamotrofos ou mamosomatotrofos: expressam PIT1/POU1F1 e receptore estrogênicos alfa (ER alfa)
- Lactotrofos: expressam PIT1/POU1F1, ER alfa e têm mecanismo repressor d hormônio do crescimento (GH)

- Tireotrofos: expressam PIT1/POU1F1, GATA-2, fator embriológico tireotrófic (TEF) e têm provável mecanismo repressor de GH
- Gonadotrofos: expressam fator esteroidogênico 1 (SF1), GATA-2, ER alfa e*LIM homebox gene-4* (LHX4).

As células *somatotróficas* são acidófilas (citoplasma rosa na coloração hematoxilina-eosina – H-E), encontram-se na lateral da adeno-hipófise, produzem GH e representam 50% das células da hipófise.

As células *lactotróficas (ou mamotróficas)* são cromófobas (citoplasma branco, não se coram na coloração H-E) e encontram-se na região posterolateral da adeno-hipófise, mas apresentam uma distribuição mais difusa. Produzem prolactina e correspondem a 10% das células hipofisárias em nulíparas, 30% em multíparas e 50% em gestantes.

As células *corticotróficas* são basofílicas (têm citoplasma roxo/azul na coloração H-E), localizam-se na parte medial-anterior da adeno-hipófise e produzem pro-opiomelanocortina (POMC), que será metabolizada em algumas endorfinas endógenas melanotrofina (MSH) e hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Correspondem a 10 a 30% das células hipofisárias. São as únicas que se coram fortemente à coloração ácido periódico de Schiff. Têm corpos enigmáticos dentro do citoplasma, que são corpúsculos que não se coram.

As células *tireotróficas* são basofílicas, produzem hormônio tireoestimulante (TSH) e representam 5% das células da hipófise.

As células *gonadotróficas* são basofílicas, produzem hormônio folículo-estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH), representam 10% das células hipofisárias e, com a idade, sofrem metaplasia escamosa.

Existem ainda na hipófise as células foliculoestreladas, que são células estromais responsáveis pela sustentação das células da adeno-hipófise. Elas parecem derivar de células da glia, pois expressam diversos marcadores gliais. A Figura 41.3 ilustra a distribuição dos tipos celulares dentro do tecido hipofisário, e a Tabela 41.1 resume as características de cada tipo celular.

Adenomas hipofisários

A hipófise é responsável por 10 a 15% dos tumores primários do sistema nervoso central (SNC), perdendo apenas para os gliomas e os meningiomas. Os adenomas de hipófise são raros na infância e mais comuns no sexo feminino. Cerca de 20 a 25% da população têm incidentalomas hipofisários quando submetidos à necropsia. Sabe-se também que 10% dos adultos normais podem apresentar um incidentaloma hipofisário em ressonância magnética (RM) feita por outro motivo. No entanto, a maioria dos tumores fica oculta durante toda a vida. Aproximadamente 30% dos tumores hipofisários diagnosticados necessitarão de algum tratamento cirúrgico.

Os adenomas de hipófise podem ser microadenomas, quando menores que 1 cm, ou macroadenomas, quando maiores ou iguais a 1 cm. São também classificados de acordo com sua funcionalidade. Os adenomas funcionantes produzem síndromes de hipersecreção hormonal (prolactinomas, doença de Cushing, acromegalia e hipertireoidismo central) e os clinicamente silenciosos ou adenomas clinicamente não funcionantes (ACNF) não apresentam evidência clínica-laboratorial de produção hormonal excessiva.

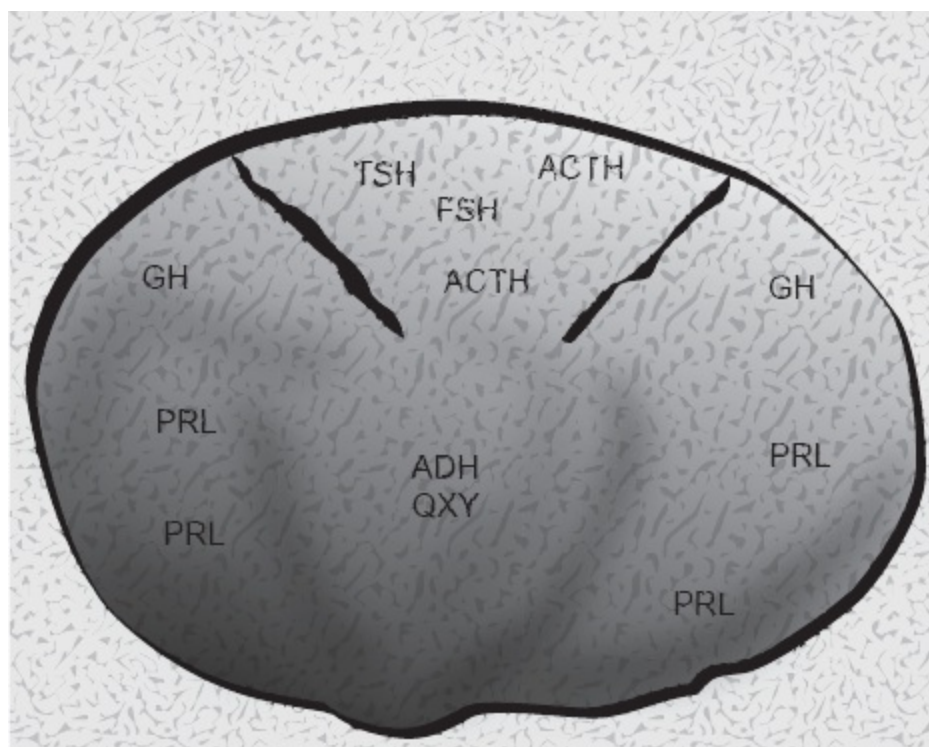



Figura 41.3 Distribuição das células na adeno-hipófise. As células produtoras de prolactina (PRL) e de hormônio de crescimento (GH) predominam na parte lateral, enquanto as células produtoras de hormônios glicoproteicos

[gonadotrofos (FSH, LH) e tireotrofos (TSH)] e os corticotrofos (ACTH predominam no terço medial. Na hipófise posterior, vasopressina (ADH) e ocitocina (OXY).

Existe ainda a classificação de Hardy para os adenomas hipofisários, que leva em conta o tamanho, a localização e o grau de invasão tumoral, de acordo com a Tabela 41.2 e a Figura 41.4.

A imensa maioria dos tumores hipofisários é benigna, de crescimento lento, sendo apenas < 0,2% de natureza maligna. Quando agressivos, eles raramente produzem metástases fora do leito hipofisário, mas não é infrequente os tumores hipofisários mais agressivos invadirem microscopicamente a dura-máter. Os carcinomas, apesar de frequentemente apresentarem atipias na avaliação histológica, não podem ser diagnosticados como tal apenas por achados anatomopatológicos. É necessária a presença de metástase a distância para que um tumor hipofisário possa ser diagnosticado como maligno. A maioria dos carcinomas de hipófise (ou seja, tumores comprovadamente metastáticos) é funcionante e pode apresentar metástases para o fígado, principalmente na doença de Cushing e nos prolactinomas malignos.

Tabela 41.1 Características das células da adeno-hipófise.

Células	Percentual de ocupação da hipófise	Coloração H-E	Localização
Somatotrofos	50%	Acidofílicos – rosa	Asas laterais
Lactotrofos	10 a 50%	Cromófobos – branco	Posterolateral
Tireotrofos	5%	Basofílicos – roxo	Difusa
Corticotrofos	10 a 30%	Basofílicos – roxo	Central (medial anterior)
Gonadotrofos	10%	Basofílicos – roxo	*Pars distalis/pars tuberalis*

Tabela 41.2 Classificação de Hardy para os adenomas hipofisários.

Grau	Adenoma
Grau I	Microadenoma intrasselar
Grau II	Macroadenoma intrasselar
Grau III	Macroadenoma com erosão do assoalho selar. Pode haver invasão de estruturas parasselares
Grau IV	Macroadenoma com erosão extensiva da base do crânio e invasão franca dos tecidos adjacentes

Tumor	Classificação radiológica da sela túrcica	Extensão extrasselar	
		Supra	Para
Tumor limitado à sela	Gr 0 (normal)	A B C	D E
	Gr 1		
	Gr 2		
Tumor com invasão extrasselar	Gr 3	Simétrica	Assimétrica
	Gr 4		

Figura 41.4 Classificação dos tumores hipofisários. Adaptada de Melmed, 2011.

O anatomopatológico dos adenomas hipofisários evidencia sempre o achado de perda da integridade da reticulina, que são fibras muito finas de colágeno que formam redes de sustentação em vários órgãos. Esse achado diferencia o anatomopatológico entre os adenomas de hipófise e o tecido hipofisário normal, pois este último mostra sempre a reticulina íntegra. A coloração H-E pode evidenciar o monomorfismo celular

do adenoma, que cora para apenas uma célula específica, e a ausência de organização acinar. A imuno-histoquímica (IHQ) confirma qual hormônio está sendo produzido pelo adenoma, todavia isto nem sempre significa que o tumor secrete esse hormônio em quantidades sistêmicas suficientes para causar um quadro clínico de hipersecreção hormonal. Eventualmente pode haver imunoexpressão positiva de algum hormônio na avaliação IHQ do tumor, mesmo que ele se apresente clinicamente como um adenoma hipofisário não funcionante. Isso acontece principalmente nos adenomas com imunoexpressão positiva para LH e FSH, chamados de gonadotrofinomas silentes. Considera-se a IHQ positiva quando a positividade ocorre em mais de 1 a 5% das células estudadas. Pela IHQ, pode-se realizar também a avaliação de marcadores de proliferação tumoral, entre eles: Ki-67, antígeno nuclear de proliferação celular (PCNA) e proteínas de manutenção de minicromossomos (Mcm2). Estudos demonstraram resultados divergentes em relação a esses marcadores, porém a maioria encontrou valores mais elevados dessas moléculas em tumores mais invasivos, apesar de não haver ponto de corte estabelecido até o momento.

Os tipos de adenomas hipofisários são descritos a seguir.

Somatotrofinomas (adenomas produtores de hormônio do crescimento)

Podem ser divididos em densamente ou esparsamente granulados (grânulos ricos em GH). Têm imunorreatividade para PIT1 e IHQ positiva para GH, bem como frequentemente para prolactina e subunidade alfa dos hormônios glicoproteicos, presente nos hormônios FSH, LH e TSH.

A maioria dos somatotrofinomas é do grupo densamente granulado, compostos de células acidofílicas, em que o GH se cora na cor rosa com a coloração HE. Neste grupo, a maioria dos somatotrofinomas tem mutação ativadora do receptor de hormônio liberador de hormônio do crescimento (GHRH), causando hiperestimulação da subunidade alfa da proteína G estimulatória e aumento de adenosina monofosfato cíclico (cAMP). O tratamento com análogos de somatostatina nos somatotrofinomas densamente granulados costuma obter resultados satisfatórios, pois essas medicações se ligam aos receptores SSTR1-5, ativando a proteína G inibitória, e, com isso, reduzindo a quantidade de cAMP intracelular. Esses tumores costumam apresentar crescimento lento, sendo geralmente não invasivos.

Já nos somatotrofinomas esparsamente granulados, o mecanismo de mutação parece

ser no receptor sensor de GH dos somatotrofos, de modo que esses perdem o *feedback* negativo do GH e passam a crescer exageradamente. Nestes casos, como o mecanismo da tumorigênese não tem relação com o cAMP, a resposta costuma ser menor aos análogos de somatostatina, sendo tumores geralmente mais agressivos que o grupo anterior.

Prolactinomas (adenomas produtores de prolactina)

Os prolactinomas, por sua vez, também podem ser densamente granulados, esparsamente granulados, ou do tipo “*stem cell* tumor acidofílico”, que é a forma mais rara e agressiva dos prolactinomas. Geralmente, os prolactinomas são esparsamente granulados, cromófobos (não coram com H-E) e a IHQ é fortemente positiva para PRL PIT1 e ER. Não há correlação entre a densidade dos grânulos secretórios e os níveis séricos de prolactina.

Corticotrofinomas (adenomas produtores de hormônio adrenocorticotrófico)

Os corticotrofinomas podem ser densamente ou esparsamente granulados, havendo ainda a variante tumoral de células de Crooke, explicado mais adiante. A forma mais comum de corticotrofinomas são os microadenomas densamente granulados e basofílicos. Os macroadenomas, por sua vez, geralmente apresentam menor quantidade de ACTH, sendo, na maioria das vezes, esparsamente granulados, com células cromófobas e apresentação clínica menos intensa, devido à menor secreção hormonal.

Nos casos de hipercortisolismo muito importante, a citoqueratina das células corticotróficas aglomera-se em volta do núcleo, empurrando os grânulos de ACTH e organelas celulares para a periferia. Como é o ACTH que se cora pela H-E, e esse hormônio se torna disponível principalmente na periferia, que fica mais corada, formando uma imagem semelhante a um anel. À microscopia, chama-se este achado de anel de Crooke. Se usado um corante para citoqueratina, percebe-se que o anel de Crooke fica intensamente corado. O adenoma de Crooke é, portanto, um tumor corticotrófico de prognóstico ruim, pois geralmente cursa com grau de hipercortisolismo muito acentuado.

Já foram identificadas mutações inativadoras nos receptores de glicocorticoides (GCR) como causa etiológica de alguns tipos de corticotrofinomas, levando à redução

do *feedback* negativo dos glicocorticoides nos corticotrofos.

Tireotrofinomas (adenomas produtores de hormônio tireoestimulante)

Os tireotrofinomas são tumores raros, constituídos geralmente por células basófilas e cromófobas. Apresentam IHQ positiva para TSH e subunidade alfa. A maioria dos tireotrofinomas é macroadenoma invasivo, sem sintomas compressivos. Em alguns casos foi detectada mutação inativadora nos receptores nucleares de hormônios tireoidianos, causando redução do *feedback* negativo que o tri-iodotironina (T3) exerce sobre o crescimento dos tireotrofos.

Apesar de o principal mecanismo de regulação do crescimento destes tumores ser a ação direta do T3, sabe-se que também há regulação inibitória pela somatostatina, de modo que o uso de análogos da somatostatina também é útil no tratamento desse tipo de tumor.

Gonadotrofinomas (adenomas produtores de gonadotrofinas)

Os gonadotrofinomas têm imunorreatividade focal positiva para subunidade alfa, subunidade beta do LH e/ou do FSH e SF1. Podem secretar gonadotrofinas e causa quadro clínico de hipersecreção hormonal (muito raro) ou, mais comumente, não causar síndrome clínica alguma, comportando-se clinicamente como adenomas não funcionantes, pois a concentração hormonal sistêmica é muito baixa ou nula.

Adenomas clinicamente não funcionantes

A grande maioria dos ACNF são gonadotrofinomas silentes (aproximadamente 60%), mas em alguns casos podem ser "*null cell* adenomas", que são adenomas com nenhuma imunoexpressão hormonal, sendo clinicamente e na IHQ não funcionantes. Geralmente são encontrados de maneira incidental ou durante a investigação de pacientes com sintomas locais compressivos nos casos dos macroadenomas.

A s Tabelas 41.3 e 41.4 mostram a frequência de cada subtipo de adenoma hipofisário e a prevalência destes adenomas na população.

Tabela 41.3 Frequência dos subtipos de adenomas hipofisários.

Adenoma	Frequência

Prolactinomas	50%
Clinicamente não funcionantes (a maioria é gonadotrofinoma não secretor)	30%
Somatotrofinomas (acromegalia)	15%
Corticotrofinomas (síndrome de Cushing)	5 a 10%
Tireotrofinoma	< 1%

Tabela 41.4 Prevalência dos subtipos de adenomas hipofisários por 100.000 habitantes.

Adenoma	Frequência
Todos os adenomas	77,6
Prolactinomas	44,4
Não funcionantes (a maioria é gonadotrofinoma não secretor)	22,2
Acromegalia	8,6
Síndrome de Cushing	1,2

Sugestões de leitura

Asa SL, Ezzat S. The cytogenesis and pathogenesis of pituitary adenomas. *Endocrine Reviews.* 1998;19:798-827.

Drummond et al. Alterações da haste hipofisária. *Arq Bras Endocrinol Metab*.2003; 47(4).

Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010; 72:377.

Melmed S. Anterior pituitary. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM *Williams textbook of endocrinology*. 12.ed. Philadelphia: Saunders, 2011.

Melmed S. Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary. *J Clin Invest.* 2003;112:1603.

Salgado LR. *Hipófise: glândula fundamental em endocrinologia.* São Paulo: Atheneu, 2013. p. 2-52.

Scheithauer BW, Horvath E, Lloyd RV, Kovacs K. Pathology of pituitary adenomas and pituitary hyperplasia. In Thapar K, Kovacs K, Scheithauer BW, Lloyd RV (eds).*Diagnosis and management of pituitary tumors.* Totowa: Humana Press, 2001. p. 173-200.

42

Tumorigênese Hipofisária

Introdução

A adeno-hipófise tem uma subpopulação de células indiferenciadas, oligopotentes, que se mantêm em equilíbrio divisional durante a vida, capazes de se diferenciar em qualquer tipo celular adeno-hipofisário, se houver necessidade. Por exemplo, durante a gestação, uma parte dessas células oligopotentes se transforma em células produtoras de prolactina. Em indivíduos pós-tireoidectomia total com hipotireoidismo mal controlado, uma parte dessas células pode se diferenciar em tireotrofos e causar hiperplasia de hipófise à custa da série tireotrófica. Na adrenalectomia total, pode haver maior formação de corticotrofos, inclusive causando grande proliferação hipofisária e síndrome de Nelson. Na gonadectomia total, pode ocorrer hiperplasia dos gonadotrofos. Caso haja equilíbrio hormonal, essas células indiferenciadas geralmente sofrem apoptose, de modo a manter sempre um equilíbrio dinâmico dentro da glândula.

A tumorigênese é um processo constituído de múltiplas etapas que determinam a transformação progressiva de células normais em células neoplásicas. A proliferação celular descontrolada e a maior viabilidade sobre os clones de células normais são características marcantes dos tumores e ocorrem como consequência de alterações genotípicas e fenotípicas das células.

Na maioria das vezes, admite-se que ocorra inicialmente um defeito específico em uma única célula como o evento primário na patogênese dos tumores hipofisários. Posteriormente, é provável que hormônios hipotalâmicos, fatores de crescimento local e hormônios sexuais periféricos produzam um ambiente permissivo para novas mutações celulares e para a expansão monoclonal da célula já mutada. Acredita-se que exista um desbalanço ao longo do tempo entre fatores que regulam o ciclo celular, como a ativação de oncogenes e a inativação de genes supressores tumorais, associada à estimulação de fatores de transcrição e *feedback* hormonal inadequado.

Apesar de a maioria dos tumores hipofisários ser causada pela mutação de um único clone de células (origem monoclonal do tumor), alguns estudos mostraram que um pequeno número de tumores hipofisários pode ser causado por mutação oligoclonal ou policlonal.

Como o ambiente hormonal local pode influenciar a tumorigênese hipofisária, pode-se observar diferentes fenótipos tumorais, conforme o meio. Por exemplo, os microprolactinomas e a doença de Cushing são mais comuns em mulheres. Já os macroprolactinomas são mais frequentes em homens. Existe a hipótese de que talvez as variações de estrógeno que ocorrem no ciclo menstrual feminino causem ondas de morte celular nos prolactinomas, de modo que os tumores dessa série cresceriam menos e mais lentamente no sexo feminino, quando comparados ao sexo masculino. Nos homens, eles cresceriam sem esses limites.

Acredita-se atualmente que os tumores hipofisários já nascem programados geneticamente para serem microadenomas ou macroadenomas. Dessa forma, a maioria dos macroadenomas não é uma evolução de um microadenoma, e esses dois parecem ser doenças diferentes. Grande parte dos macroadenomas já é diagnosticada como macroadenoma. Apenas 5% dos tumores diagnosticados como microadenomas são, na verdade, tumores que ainda irão crescer e se tornar macroadenomas. Os 95% restantes dos microadenomas permanecerão sendo microadenomas durante toda a vida, e não trarão preocupação quanto ao seu aumento de tamanho.

Os microadenomas possuem orientações no seu ácido desoxirribonucleico (DNA) para crescerem somente até determinado tamanho e, depois, permanecerem em um estado de equilíbrio sem mais crescimento. Já os macroadenomas têm comportamento diferente, continuam seu crescimento e expansão lentamente, sem limite pré-definido. Estes podem ser agressivos e invasivos.

O tamanho do tumor não está necessariamente relacionado com o excesso de secreção hormonal. O tumor hipofisário pode ser grande e secretar pouco ou até nenhum hormônio, e pode ser pequeno ou até não visível em ressonância magnética e secretar quantidades elevadas de hormônio, como costuma acontecer, por exemplo, em alguns casos de síndrome de Cushing.

Os adenomas hipofisários podem ser esporádicos em sua maioria ou estar associados a síndromes genéticas conhecidas. Metade dos adenomas hipofisários

esporádicos tem aneuploidias (falta ou excesso de algum cromossomo inteiro, por erro na divisão celular). Alguns tumores esporádicos já demonstraram mutação somática no gene 11q13, mesma mutação que é encontrada de forma germinativa nos casos da síndrome genética de neoplasias endócrinas múltiplas tipo 1 (NEM-1), mas são a minoria. Outras mutações também já foram detectadas como causadoras de adenomas hipofisários esporádicos, como mutação do gene PTTG, CREB, proto-oncogene Ras Rb, FGF-4, Gsp, oncogene*C-myc* e algumas mutações em receptores hormonais presentes na hipófise.

As síndromes genéticas associadas a adenomas hipofisários mais bem descritas são: NEM tipos 1, 2 e 4 e complexo de Carney (CNC). Outras síndromes descritas sã o adenoma hipofisário familiar isolado, o somatotrofinoma familiar isolado e a síndrome de McCune-Albright (MCA).

NEM-1 ou síndrome de Werner

É uma síndrome genética de herança autossômica dominante, penetrância completa, causada pela mutação germinativa no gene supressor tumoral *NEM1*, localizado no cromossomo 11q13, herdada em heterozigose. Ocorre perda da heterozigose quando se tem uma nova mutação no outro alelo desse gene, adquirida ao longo da vida, dentro de um tecido específico. Nesses casos, ocorre a síntese da proteína *menin* truncada, causando risco aumentado para hiperparatireoidismo primário por hiperplasia de paratireoides (presente em 100% dos pacientes com NEM-1 durante a vida), tumores de hipófise (presente em 40 a 60% dos pacientes), tumores pancreáticos e duodenais, entre alguns outros acometimentos menos comuns. Na síndrome da neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (NEM-2), a ocorrência de tumores hipofisários familiares é rara.

Neoplasia endócrina múltipla tipo 4

Causada por mutação no gene supressor tumoral *CDKN1B*, localizado no cromossomo 12, que codifica a proteína dependente de ciclina p27. Caracteriza-se pela presença de adenomas hipofisários, hiperparatireoidismo primário, angiomiolipomas e tumores testiculares. Antes era conhecida como NEM-X.

Complexo de Carney

Doença genética causada por mutação herdada de forma autossômica dominante germinativa no gene supressor tumoral da subunidade ativadora da proteinoquinase A (*PRKAR1A*) localizado no cromossomo 11q23. Ocorre perda da inativação reguladora da proteinoquinase A, que passa a ficar constitutivamente ativa, estimulando proliferação e secreção hormonal de muitos tecidos nos quais há receptores hormonais acoplados à proteína G, como é o caso da hipófise. Cursa com tumor hipofisário em 6 a 21% dos casos, secretores de hormônio do crescimento (GH) e/ou prolactina, na maioria das vezes. Pode causar também outros acometimentos, como mixomas cardíacos (principal causa de mortalidade nessa síndrome, por embolização dos mixomas, de modo que se deve realizar rastreamento ecocardiográfico a cada 6 a 12 meses nessa população), alterações pigmentares na pele como lentigo e nevos azuis, schwannomas, síndrome de Cushing ACTH-independente por doença adrenocortical nodular pigmentada primária (PPNAD), cistos ovarianos, tumores testiculares, tumores de tireoide, tumores adrenais, entre outros.

Adenomas hipofisários familiares isolados

Condição clínica que envolve a presença de dois ou mais indivíduos na mesma família com diagnóstico de adenomas hipofisários isolados, sem outras endocrinopatias associadas, e sem identificação de mutação para os genes *NEM1*, *PRKAR1A*, GsP ou no receptor de GHRH. Pode ser causada por mutação inativadora no gene*AIP* no cromossomo 11q13 em 15% dos casos, com penetrância incompleta, entre 15 e 45%. A mutação promove a perda de função da proteína aril hidrocarbono (AIP) que controla a proliferação celular. O fenótipo dos tumores hipofisários pode ser homogêneo ou heterogêneo em uma mesma família. Os tumores têm sido diagnosticados em idade jovem e, principalmente, no sexo masculino. São mais agressivos, maiores e com pior resposta ao tratamento farmacológico. O rastreamento genético permite identificar os indivíduos em risco e realizar o diagnóstico precoce nesses casos.

Tabela 42.1 Agentes implicados na tumorigênese hipofisária.

Alterações	Forma tumoral

cromossômicas	
Ganho de cromossomos	Tumores não funcionantes Corticotrofinomas e somatotrofinomas
Perda de cromossomos	Prolactinomas
Oncogenes	
Ras	Prolactinomas
Gsp	Somatotrofinomas, corticotrofinomas, tumores não funcionantes
PTTG	Somatotrofinomas, prolactinomas, corticotrofinomas, tumores não funcionantes
Ciclina E	Corticotrofinomas
Ciclina D1	Corticotrofinomas
FGFR4	Prolactinomas
Supressores tumorais	
11q13	Somatotrofinomas, prolactinomas, corticotrofinomas, tumores não funcionantes
13q14	Somatotrofinomas, prolactinomas, tumores não funcionantes
p53	Corticotrofinomas
Fatores de crescimento	
EGF	Somatotrofinomas
FGF2	Prolactinomas
FGF4	Prolactinomas

Fonte: Saad *et al*., 2007.

Somatotrofinoma familiar isolado

Caracterizada por mais de dois casos de acromegalia na mesma família, fora do contexto clínico de síndromes de NEM-1 e CNC. Existem mais de 50 famílias descrita na literatura. Há o predomínio em pacientes jovens do sexo masculino, comumente como macroadenomas. Apresentam grande frequência de perda da heterozigose no cromossomo 11q13.

Síndrome de McCune-Albright

Mutação ativadora pós-zigótica na subunidade alfa da proteína G estimulatória (GNAS1), localizada no cromossomo 20q13.2. Costuma se manifestar com displasia fibrosa poliostótica, manchas cutâneas café com leite e puberdade precoce independente de gonadotrofinas, podendo apresentar ainda adenomas produtores de GH (acromegalia/gigantismo) e síndrome de Cushing ACTH-independente.

Os tumores hipofisários exibem uma variedade de modelos de proliferação e comportamentos hormonais. O mecanismo sugerido para sua formação envolve fatores genéticos intrínsecos. Entretanto, poucas alterações genéticas envolvendo oncogenes e genes supressores tumorais têm sido identificadas em uma pequena minoria dos tumores hipofisários isolados, incluindo mutações no oncogene *gsp*, expressão aumentada de PTTG e inativação de genes supressores tumorais nas regiões 11q13 e 13q.

A Tabela 42.1 indica alguns dos agentes conhecidos atualmente que podem afetar a tumorigênese hipofisária.

Sugestões de leitura

Frohman LA, Eguchi K. Familial acromegaly. *Growth Hormone and IGF Research.* 2004;14:S90-6.

Heaney AP, Melmed S. New pituitary oncogenes. *Endocr Relat Cancer*. 2000;7:3-15.

Kontogeorgos G, Kovacs K, Horvath E, Scheithauer BW. Multiple adenomas of the human pituitary. A retrospectiv study with clinical implications. *J Neurosurg.* 1991;74:243-7.

Kovacs K, Svheithauer BW, Hovarth E, Lloyd RV. The World Health Organization classification of adenohypophysia neoplasm. A proposed five-tier scheme. *Cancer*.1996;78:502-10.

Melmed S. Anterior pituitary. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Williams textbook endocrinology. 12.ed. Philadelphia: Saunders; 2011.

Melmed S. Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary. *J Clin Invest.* 2003;112:1603-18.

Melmed S. Pathogenesis of pituitary tumors. *Endocrine and Metabolic Clinics of North America.* 1999;28:1-12.

Saad MJA, Maciel RMB, Mendonça BB. *Endocrinologia.* São Paulo: Atheneu; 2007.

Salgado LR. *Hipófise: glândula fundamental em endocrinologia.* São Paulo: Atheneu; 2013. p. 2-52.

43

Fisiologia da Regulação Hipotálamo-hipofisária

Introdução

De modo geral, a regulação da secreção hormonal da hipófise anterior tem três níveis de controle. No primeiro nível, os hormônios hipotalâmicos cruzam o sistema portal e caem diretamente nas suas células-alvo hipofisárias, onde atuam estimulando ou inibindo a secreção hormonal. No nível 2, existem citocinas e fatores de crescimento intra-hipofisários que regulam a função celular trófica local por meio de ação parácrina (quando substâncias produzidas por uma célula agem sobre as células vizinhas) e autócrina (quando substâncias produzidas por uma célula agem dentro dessa mesma célula). Por fim, no terceiro nível, os hormônios periféricos exercem inibição por *feedback* negativo sobre a síntese dos hormônios que estimularam sua produção (Figura 43.1).

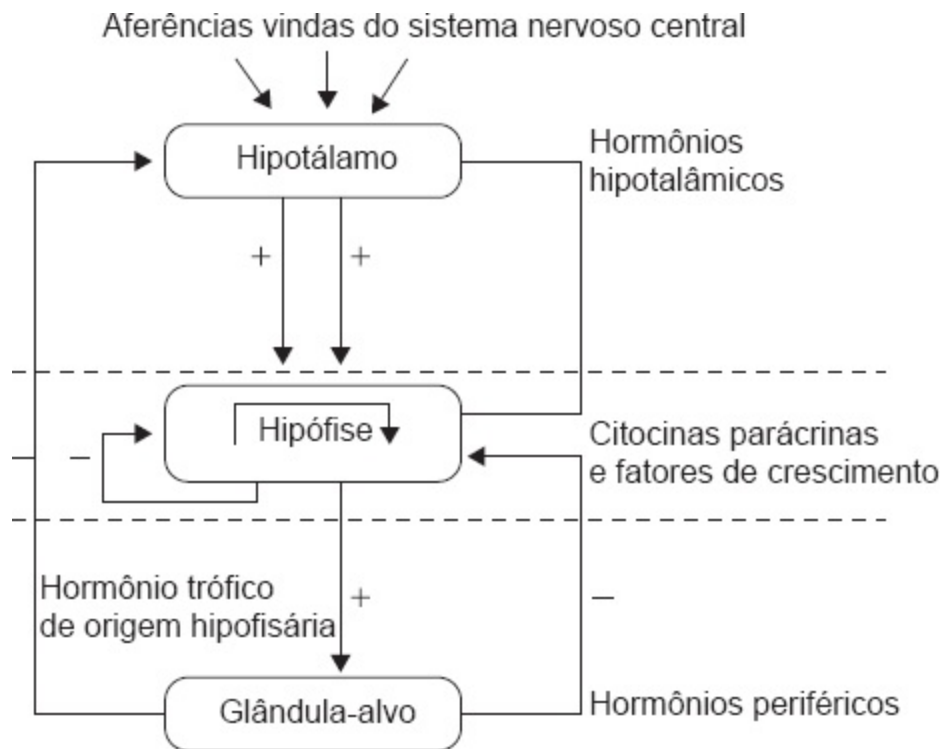



Figura 43.1 Modelo da regulação da secreção hormonal da hipófise anterior. Adaptada de Ray e Melmed, 1997.

Hipófise anterior

Hormônio do crescimento ou somatotrofina

O hormônio do crescimento (GH) é secretado pelos somatotrofos, que são as células mais numerosas da adeno-hipófise (50% das células da adeno-hipófise), após estímulo pelo hormônio liberador de hormônio de crescimento (GHRH), de origem hipotalâmica. O GHRH é um hormônio produzido pelo núcleo arqueado do hipotálamo que age se ligando ao receptor de GHRH (receptor acoplado à proteína G estimulatória) nos somatotrofos. O estrogênio causa aumento dos receptores de GHRH nos somatotrofos, de modo a otimizar a ação do GHRH e, assim, a síntese e secreção de GH.

O GH tem meia-vida de 20 min e sua secreção é pulsátil, tendo uma média de 8 a 12 pulsos ao dia, com picos maiores à noite e de madrugada e pulsos menores e mais espaçados durante o dia. Os pulsos também aumentam durante a puberdade e reduzem após a terceira década de vida e com o envelhecimento. Um adulto produz cerca de 600 μg por dia de GH, enquanto um jovem produz cerca de 900 μg por dia deste hormônio.

Uma vez produzido, o GH se liga a receptores hepáticos do tipo JAK/STAT (proteínas transdutoras e ativadoras de transcrição), conforme ilustrado nas Figuras 43.2 e 43.3. Após ativação destes receptores, o GH estimula o fígado a produzir somatomedinas, também conhecidas como fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGF, sendo o mais importante deles o IGF-1) e proteínas ligadoras desses fatores de crescimento (IGFBP), que são proteínas quepermitem o transporte dos IGF no sangue e prolongam a sua meia-vida. A principal IGFBP é a IGFBP-3. Os IG mediarão a maior parte dos efeitos sistêmicos do GH, sendo 80% da produção de IGF-1 de origem hepática. Os estrógenos administrados por via oral – VO (durante terapia de reposição hormonal ou uso de anticoncepcional oral) têm efeito de primeira passagem hepática e, com isso, reduzem a síntese hepática de IGF-1, enquanto os andrógenos orais a estimulam.

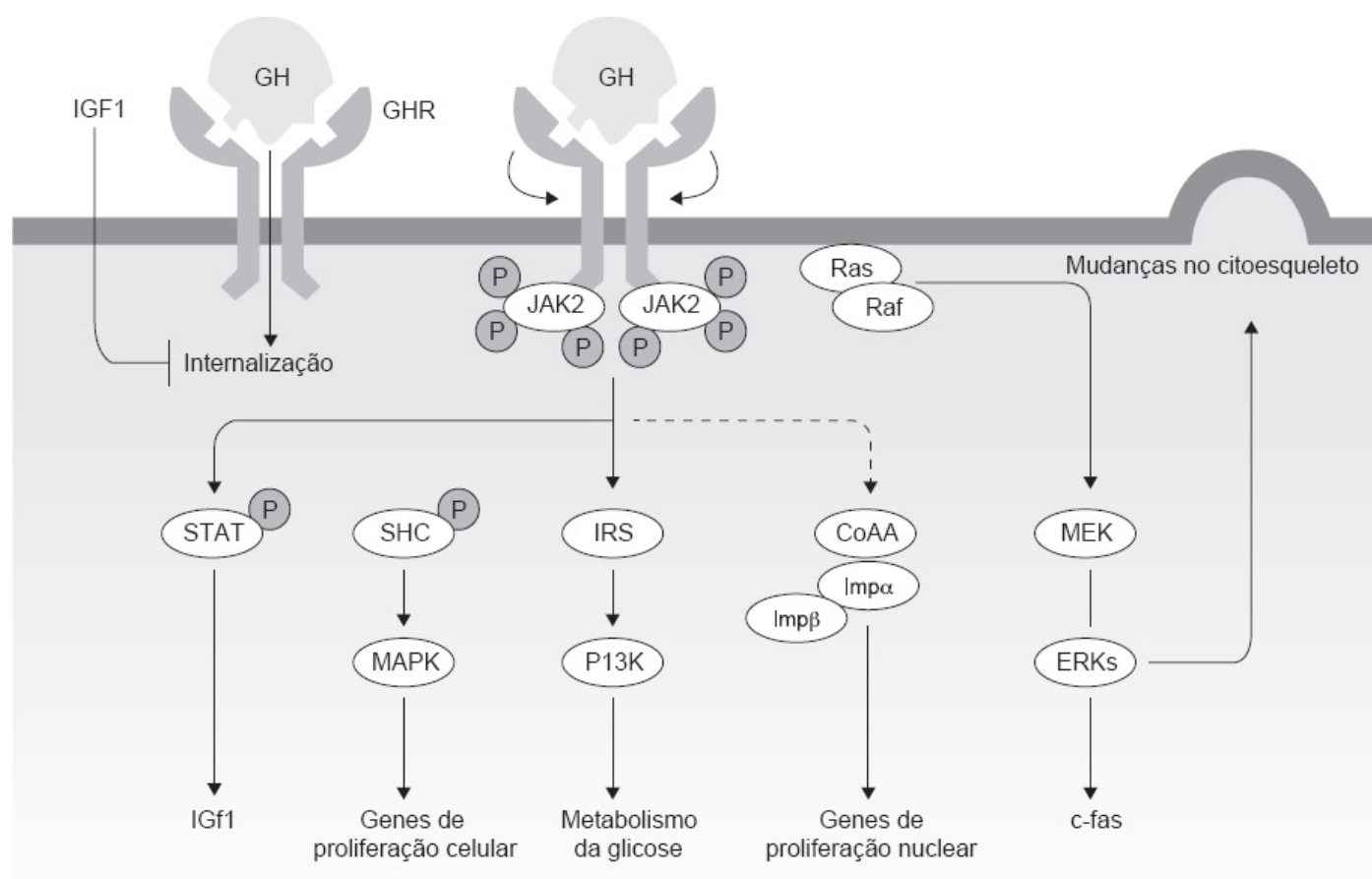



Figura 43.2 Receptor de GH expresso principalmente no fígado e nas cartilagens, composto de dímeros que, quando ativados, se ligam a uma tirosinoquinase intracelular (JAK2). Essas, após fosforilação, promovem a ligação a um complexo de proteínas transdutoras e ativadoras de transcrição

(STAT). A sinalização intracelular é suprimida pelo IGF-1 e por proteínas supressoras da sinalização das citocinas (SOCS).

O IGF-1 age promovendo o crescimento e regulando o metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídios e o metabolismo mineral ósseo. O GH também regula o metabolismo dos carboidratos, lipídios e minerais. Em excesso, o GH provoca resistência insulínica (efeito pós-receptor), levando ao aumento da produção hepática de glicose e à menor oxidação e captação da glicose pelos tecidos periféricos.

Fatores que podem interferir na produção de GH e IGF1

- Aumentam a síntese de IGF-1: puberdade, gravidez, hipertireoidismo e acromegalia
- Reduzem a síntese de IGF-1: desnutrição, cirrose ou hepatite ativa, insuficiência renal crônica, diabetes melito descompensado, hipotireoidismo, obesidade, envelhecimento, insuficiência cardíaca, síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), moduladores seletivos do receptor de estrógeno (SERM), reposição VO de estrógeno (a reposição transdérmica não tem primeira passagem hepática, então não causa redução de IGF-1)
- Aumentam a síntese de GH: jejum, hipoglicemia, grelina, exercício físico, estresse físico e emocional, alto consumo de proteínas (mediada por aminoácidos), diabetes melito descompensado, hipertireoidismo
- Reduzem a síntese de GH: o próprio GH e IGF-1 (fazendo *feedback* negativo), hipercortisolismo crônico, hipotireoidismo, hiperglicemia pós-prandial, elevação dos ácidos graxos livres no plasma, obesidade.

A somatostatina é uma proteína produzida em várias partes do corpo, inclusive no núcleo paraventricular do hipotálamo. Após sua produção hipotalâmica, ela entra na circulação porta hipofisária e chega à hipófise. Várias células hipofisárias têm receptores de somatostatina (SSTR1 até SSTR5). Os somatotrofos são ricos principalmente em SSTR2, e em segundo lugar em SSTR5. Ao se ligar ao seu receptor, a somatostatina ativa a proteína G inibitória, e com isso inibe a secreção, a proliferação e o crescimento das células somatotróficas. A somatostatina exerce efeito inibitório também sobre a secreção endócrina e exócrina do pâncreas, do intestino e da vesícula biliar. Outro secretagogo de GH é a grelina, hormônio oriundo do trato

gastrintestinal que, pelo seu receptor do secretagogo da grelina tipo IA (GHS-R1A) no hipotálamo, induz a secreção de GH em sinergismo com o GHRH. O GHRH também sinaliza pelo receptor da grelina, atuando como coagonista alostérico para o GHS-R1A.

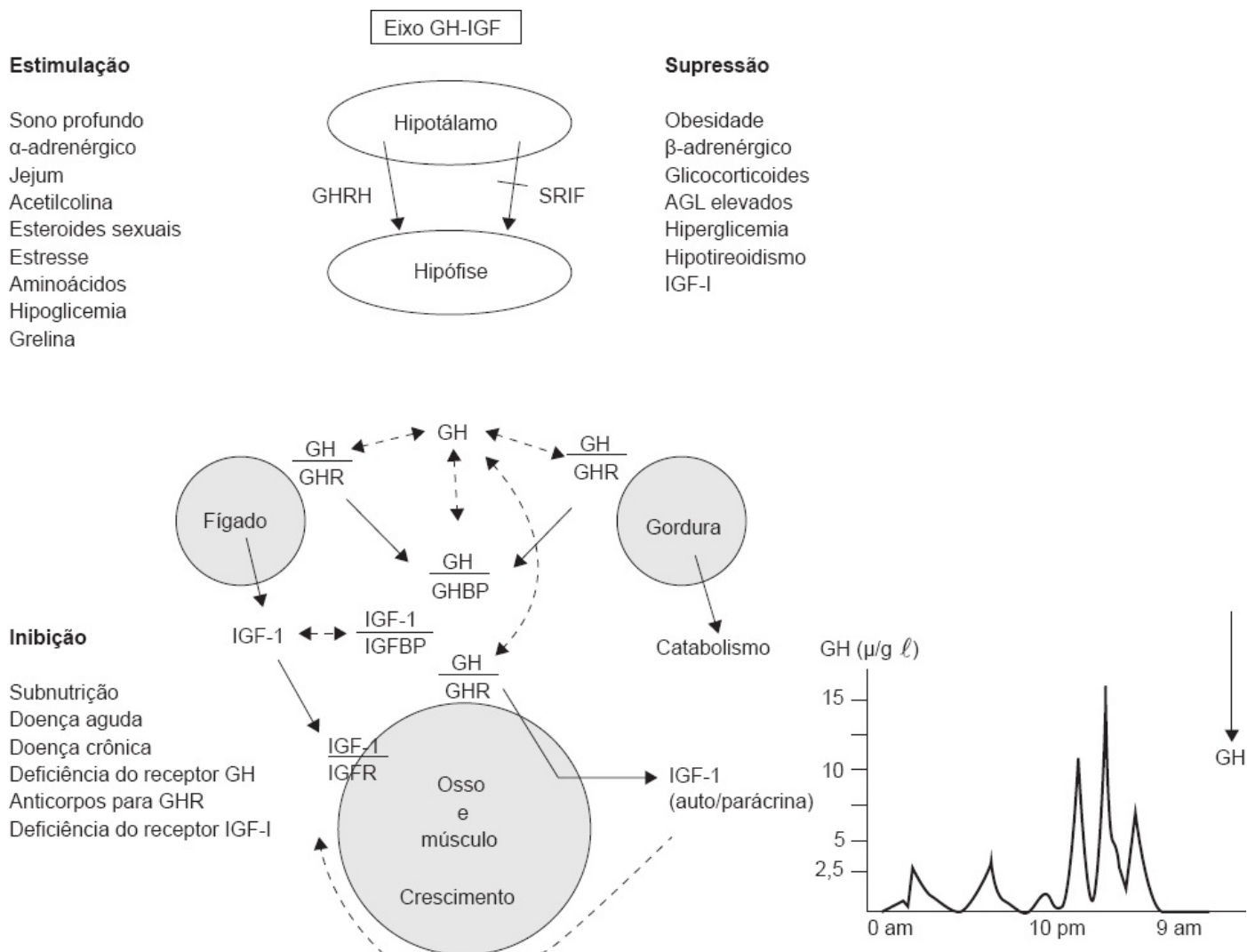



Figura 43.3 O eixo GH-IGF-1 e o ritmo circadiano do GH com picos noturnos. Os hormônios hipofisiotróficos controladores da liberação hipofisária de GH, o IGF-I e suas proteínas de ligação grandemente dependentes de GH e da responsividade celular ao GH e ao IGF-I interagindo com seus receptores específicos. AGL = ácidos graxos livres; GH = hormônio de crescimento; GHR = receptor do hormônio de crescimento; GHRH = hormônio liberador do hormônio de crescimento; IGF = fator de crescimento semelhante à insulina; IGFR = receptor de IGF; SRIF = somatostatina.

Prolactina

A prolactina (PRL) é sintetizada pelos lactotrofos (10 a 20% das células da adeno-hipófise, podendo chegar a 50% na gestação), que são as últimas células a ser diferenciarem na embriogênese da adeno-hipófise. O receptor da PRL é da família das citocinas tipo 1, acoplado à JAK/STAT, à semelhança do receptor de GH.

A PRL é um hormônio polipeptídico, composto por 198 aminoácidos, com peso de 23 kDA, cuja função é basicamente permitir o desenvolvimento mamário, a lactação nos mamíferos e estimular o comportamento do instinto materno.

Durante a gestação, ocorre hiperplasia da hipófise à custa de aumento de lactotrofos. O tamanho da hipófise aumenta de 15 a 35% até alguns dias pós-parto. Durante a amamentação, ela permanece aumentada, enquanto houver estímulo para aumento de prolactina. Caso não ocorra amamentação, seu tamanho regride parcialmente em 1 a 3 semanas. Após o parto, a hipófise regride, mas nunca mais volta ao tamanho normal da hipófise de uma mulher nulípara.

A regulação da síntese e secreção de PRL ocorre pela via de inibição dopaminérgica (Figura 43.4). A dopamina produzida no hipotálamo cai na circulação porta hipofisária, chega à adeno-hipófise, onde se liga aos receptores dopaminérgicos do tipo D2 dos lactotrofos e inibe a produção e secreção de PRL, além de inibir a proliferação dos lactotrofos. Outros fatores inibidores da prolactina são a histamina e o ácido gama-aminobutírico (GABA). O estrógeno, por sua vez, estimula a transcrição do gene da PRL e sua secreção. Outros fatores estimuladores da prolactina são o hormônio liberador de tireotrofina (TRH), ocitocina, sono, estresse, exercício e estimulação mamária. Concentrações excessivas de PRL, por sua vez, bloqueiam a síntese e a liberação do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) hipotalâmico, o que leva à anovulação e à alteração dos espermatozoides em pacientes com hiperprolactinemia.

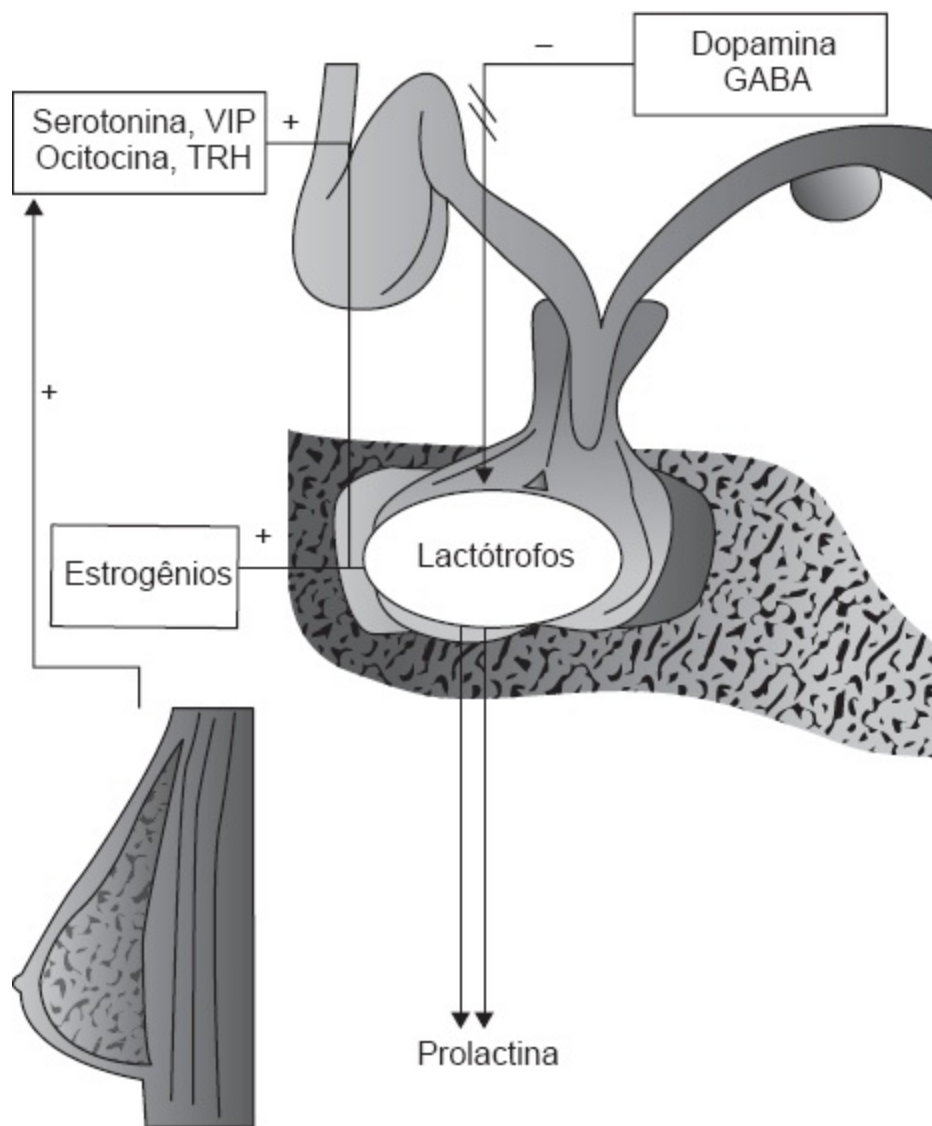



Figura 43.4 Regulação da síntese e secreção de prolactina. DA = dopamina; GABA = ácido gama-aminobutírico; TRH = hormônio liberador de tireotrofina VIP = peptídio intestinal vasoativo; (–) = inibição; (+) = estimulação.

Hormônio adrenocorticotrófico

O hormônio adenocorticotrófico (ACTH) é produzido pelos corticotrofos, que correspondem a 20% das células da adeno-hipófise, e são as primeiras células locais a se diferenciarem na embriogênese. São encontrados na região central da hipófise e produzem a POMC (pró-opiomelanocortina), que é clivada em ACTH, MSH (melanotrofina), endorfinas endógenas, beta e gama-lipotrofina e um peptídio N-terminal.

Os corticotrofos são estimulados pelo hormônio liberador da corticotrofina (CRH)

produzido pelo núcleo paraventricular do hipotálamo, que atua sob seus receptores acoplados à proteína G nos corticotrofos. O principal hormônio inibidor da síntese e liberação tanto do CRH hipotalâmico quanto do ACTH hipofisário é o próprio cortisol através de uma via de *feedback* negativo. A vasopressina, ou hormônio antidiurético (ADH) tem atividade liberadora de ACTH (via ligação aos receptores V3 que se encontram nos corticotrofos) e aumenta o efeito primário do CRH em situações de estresse. A ocitocina também estimula os corticotrofos. A produção de ACTH é estimulada na hipoglicemia induzida por insulina, nas cirurgias, no frio e em situações de patologia psiquiátrica, como na depressão.

O ACTH se liga ao seu receptor acoplado à proteína G estimulatória presente sobretudo nas células do córtex adrenal, onde estimula as camadas fasciculada e reticulada a secretarem cortisol e androgênios principalmente, além de causar proliferação celular da camada fasciculada das adrenais. Em menor intensidade, o ACTH também pode causar um pequeno estímulo sobre a secreção de aldosterona pela camada glomerulosa das adrenais. O ACTH e o cortisol são secretados conforme o ritmo circadiano, com pico pela manhã e declínio ao longo do dia (Figura 43.5). O ACTH responde a diversos estímulos, como estresse emocional, metabolismo e interleucinas.

Gonadotrofinas

As gonadotrofinas [hormônio luteinizante (LH) e o hormônio folículo-estimulante (FSH)] são secretados pelos gonadotrofos, que correspondem a aproximadamente 10% das células da adeno-hipófise. São estimulados pelo GnRH, produzido pelo núcleo arqueado do hipotálamo de forma pulsátil. Caso o GnRH seja produzido de forma tônica não pulsátil, as gonadotrofinas não são produzidas nem secretadas. Pulsos de GnRH a cada 1 h estimulam a produção principalmente de LH, e pulsos a cada 3 a 4 h favorecem principalmente a produção de FSH.

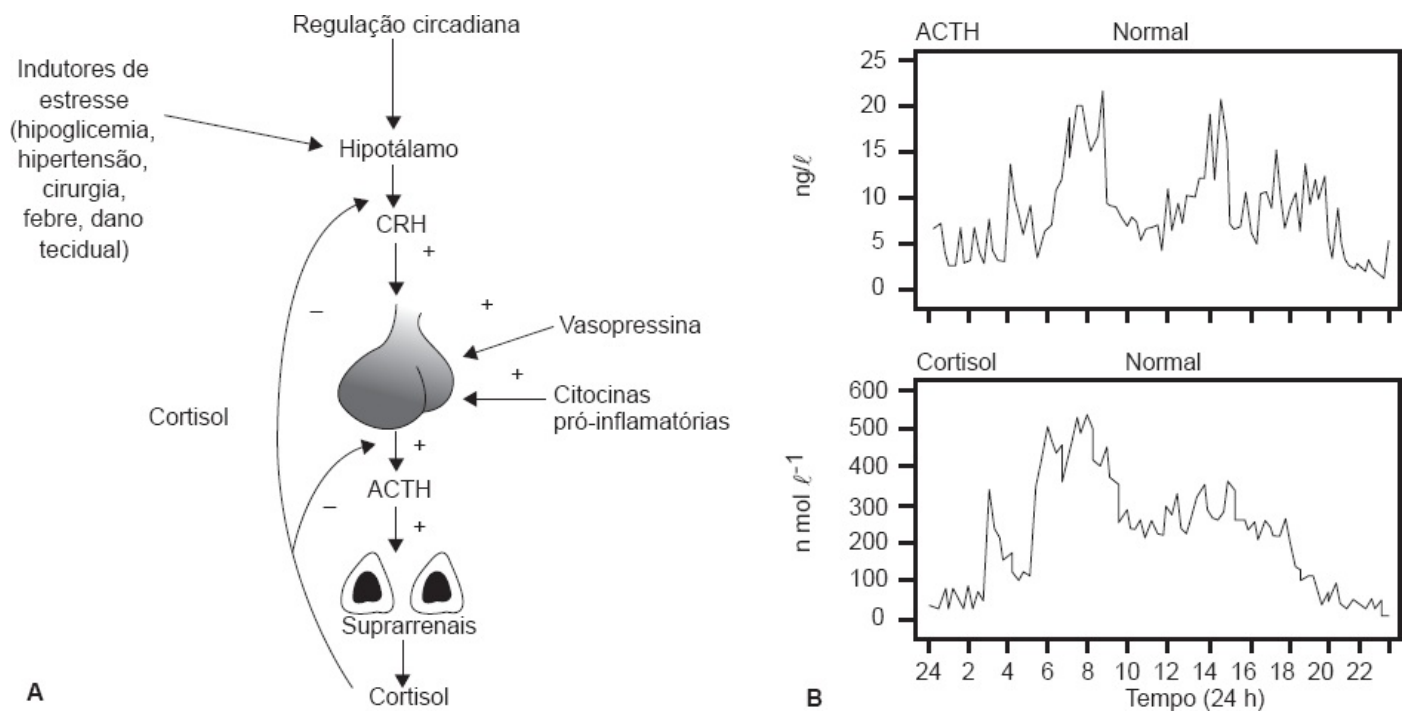



Figura 43.5 **A.** Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. O ACTH é secretado pela hipófise anterior por dois secretagogos principais CRH e vasopressina. Outros fatores também participam, incluindo as citocinas. **B.** Ritmo circadiano de ACTH e cortisol. A secreção de ACTH e cortisol é maior no início da manhã e reduz com um nadir à meia noite.

O GnRH age em receptores acoplados a proteína G. Na infância, os pulsos de GnRH ocorrem até 6 a 12 meses de idade, período chamado minipuberdade. Depois dos 12 meses de idade, a pulsatilidade do GnRH cai e só volta a aparecer na puberdade, quando ocorre reativação do eixo gonadotrófico.

Fatores que interferem na síntese de GnRH hipotalâmico

- Aumentam a síntese de GnRH: catecolaminas, *kisspeptina*, serotonina, MSH, fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa)
- Reduzem a síntese de GnRH: PRL, opioides, GABA, betaendorfinas.

O LH e o FSH, sobretudo este último, têm sua produção inibida pela inibina, que é um hormônio produzido pelas gônadas. A inibina pode se originar da dimerização de uma subunidade alfa com uma subunidade beta A (inibina A – secretada principalmente na fase lútea do ciclo menstrual, com ação inibitória sobre o FSH), ou da dimerização da subunidade alfa com uma subunidade beta B (inibina B – secretada principalmente

no pico da fase folicular antes da ovulação, com ação inibitória sobre o FSH, e secretada também pelas células de Sertoli, regulando a espermatogênese). A inibina é produzida sobretudo pelos folículos ovarianos e pelas células de Sertoli, e por isso sua dosagem é um marcador da integridade das funções ovariana e testicular.

A produção de LH e FSH é estimulada também pela ativina, que é um hormônio produzido na própria hipófise (a ativina A corresponde à união entre duas subunidades beta A, e a ativina B corresponde à união entre duas subunidades beta B). A ativina estimula principalmente o FSH.

Os esteroides sexuais terão ação de *feedback* negativo sobre o GnRH. O estradiol é o único esteroide sexual que pode causar tanto *feedback* negativo quando positivo na hipófise e hipotálamo, dependendo da sua concentração. Inicialmente, seu aumento lento e progressivo que ocorre na fase folicular do ciclo menstrual causa *feedback* negativo. No entanto, a exposição mais prolongada a valores altos de estrógenos cursa com aumento do LH, mecanismo importante para o pico de LH que ocorre no meio do ciclo ovulatório.

As gonadotrofinas também se ligam a receptores acoplados à proteína G. O LH vai estimular principalmente as células de Leydig a produzirem testosterona e as células da teca a produzirem andrógenos e progesterona, também induzindo a ovulação. O FSH vai estimular principalmente o crescimento testicular, por atuar nas células de Sertoli (compõem 80% do volume testicular), induzindo a espermatogênese. Nas mulheres, na camada granulosa, o FSH irá estimular a aromatização dos andrógenos produzidos nas células da teca em estrogênio, além de promover a geração de folículos ovulatórios (Figura 43.6).

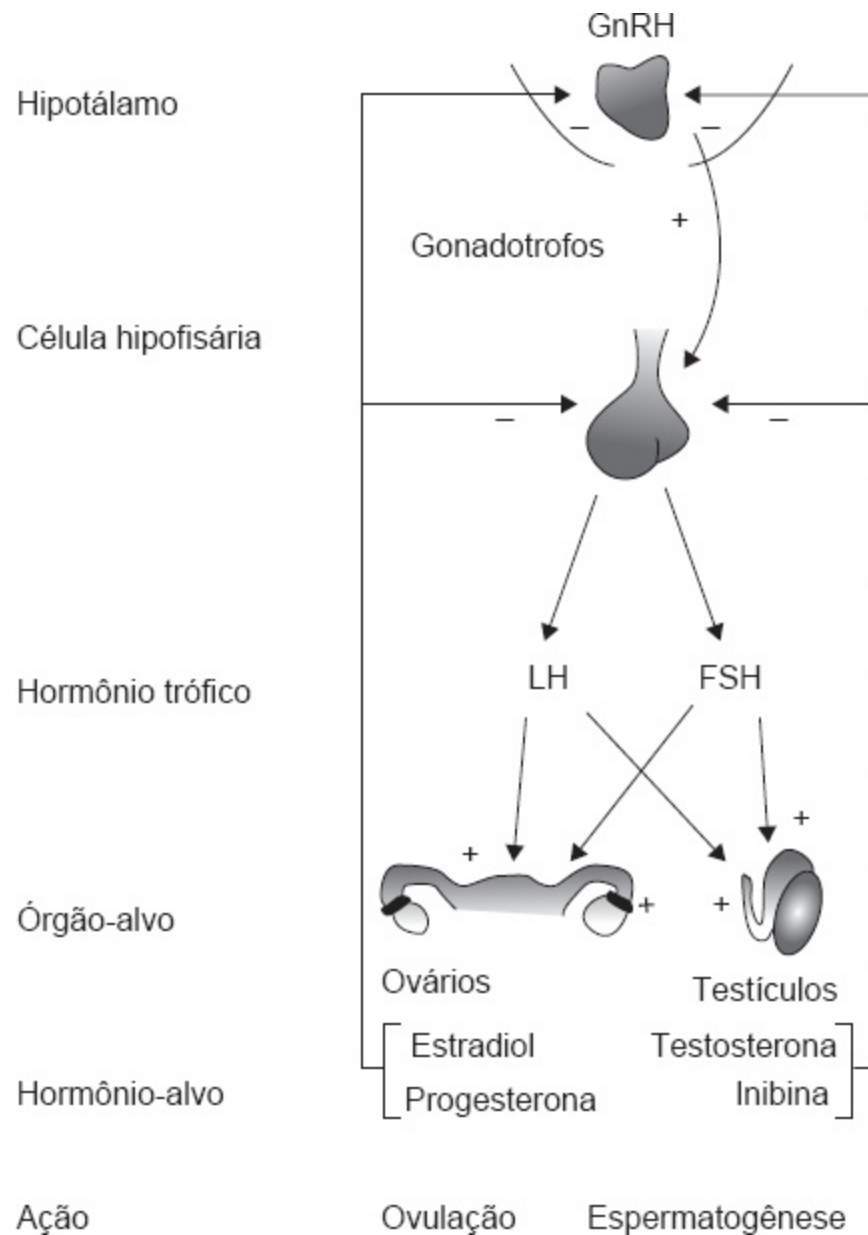



Figura 43.6 EstadiamentEixo gonadotrófico. (–) = inibição; (+) = ativação. Adaptada de Melmed, 2003.

Tireotropina

A tireotropina, ou hormônio tireoestimulante (TSH), é sintetizada pelos tireotrofos (que correspondem a 5% das células da adeno-hipófise), por estímulo do hormônio liberador da tireotropina (TRH), produzido pelos núcleos medial e paraventricular do hipotálamo (Figura 43.7).

O TSH é uma proteína de 28 kDA constituída de duas subunidades. A subunidade alfa é a mesma que compõe as moléculas de LH, FSH e gonadotrofina coriônica humana

(hCG). A subunidade beta é específica do TSH, que tem meia-vida de 30 min. Também tem secreção pulsátil, com picos máximos entre 21 e 5 h e mínimo entre 16 e 19 h.

O TSH se liga ao seu receptor acoplado à proteína G nas células foliculares da tireoide, onde agem estimulando a glândula a produzir e secretar tiroxina (T4, principalmente) e tri-iodotironina (T3). Perifericamente, a T4 é convertida em T3 pela 5-deiodinase tipo 1. Tanto o TRH quanto o TSH têm receptores acoplados à proteína G.

O TSH é inibido por T3, somatostatina, GH, dopamina, desnutrição, anorexia, altas temperaturas, infecção, inflamação [interleucina (IL)-6, IL-1 e fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa)] e hipercortisolismo crônico. A insuficiência adrenal causa elevação aguda de TSH.

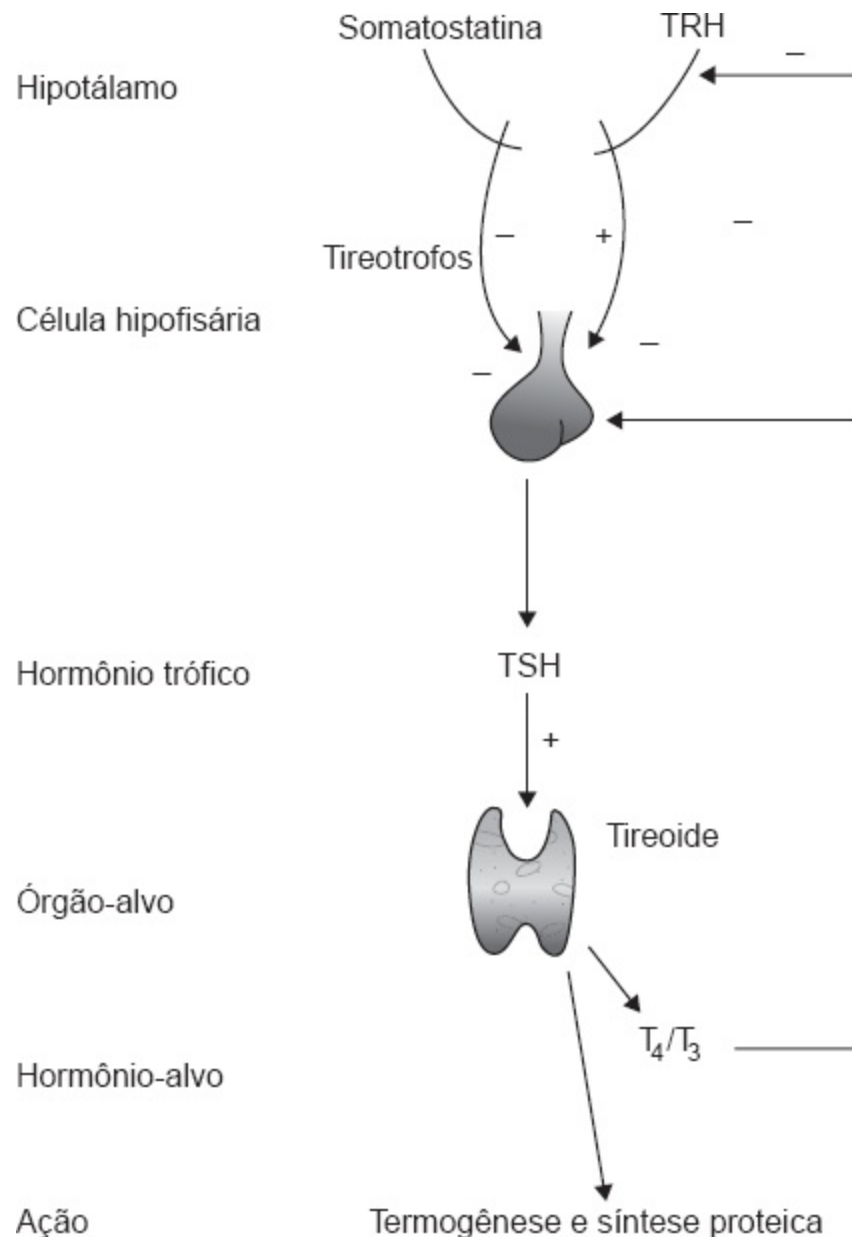



Figura 43.7 Eixo tireotrófico. (+) = estimulação; (–) = inibição. Adaptada de Melmed, 2003.

Hipófise posterior

A hipófise posterior (ou neuro-hipófise) é um tecido neural composto somente de axônios distais dos neurônios magnocelulares localizados nos núcleos supraóptico e paraventricular do hipotálamo. Esses axônios contêm pacotes de hormônios armazenados para posterior liberação. Os hormônios armazenados na neuro-hipófise são a vasopressina (ADH) e a ocitocina. Diferente da adeno-hipófise, que tem um

sistema de irrigação sanguínea portal hipotálamo-hipofisário, a neuro-hipófise dispõe de irrigação diretamente das artérias hipofisárias posteriores.

Vasopressina ou hormônio antidiurético

O ADH é produzido pelos núcleos supraóptico e paraventricular do hipotálamo, na forma de pró-ADH, que é empacotado em grânulos e transportado via haste hipofisária para a neuro-hipófise, onde ocorre a clivagem do pró-ADH em ADH, neurofisinas 2 e glicopeptídio C terminal (as neurofisinas 1 carreiam a ocitocina e as neurofisinas 2, o ADH). São as neurofisinas que dão o brilho espontâneo da neuro-hipófise na ressonância magnética em T1.

Quando liberado na circulação, o ADH se liga aos seus receptores acoplados à proteína G, que são de três tipos:

- Receptor V1: presente na musculatura lisa vascular, estimula a vasoconstrição e a agregação plaquetária
- Receptor V2: presente nos túbulos coletores renais, estimula a reabsorção de água pelas aquoporinas, e no endotélio vascular estimula a síntese do fator de Von Willebrand
- Receptor V3 ou V1b: presente na hipófise anterior nos corticotrofos, estimula a secreção de ACTH.

Ao se ligar aos receptores V2 dos túbulos coletores renais, ocorre estímulo para inserção de aquoporinas nos túbulos coletores. Pelas aquoporinas, ocorre reabsorção passiva da água dos túbulos para a medula renal, dependendo do grau da hiperosmolaridade dessa, por um mecanismo de contracorrente.

Há vários estímulos para a secreção de ADH. O mais importante é a osmolaridade sérica, percebida pelos osmorreceptores do hipotálamo anterior. Em um indivíduo saudável, o ADH deve estar totalmente suprimido quando a osmolaridade sérica é < 280 mOsm/kg. A partir de osmolaridade sérica de 282 a 285 mOsm/kg, ocorre uma secreção de ADH crescente e linear, conforme esse valor se eleva, até chegar a um nível máximo de secreção de ADH, quando a osmolaridade sérica é de cerca de 295 mOsm/kg. A partir de então, a secreção de ADH atinge um platô máximo e não aumenta mais, e o mecanismo da sede passa a ser o mais importante para o controle da osmolaridade sérica.

O segundo mecanismo de estímulo da secreção de ADH é a pressão arterial e o volume sanguíneo, percebidos pelos barorreceptores do arco aórtico e do seio carotídeo. No entanto, o efeito que a hipotensão e a desidratação exercem sobre a secreção de ADH é muito menor do que o efeito da hiperosmolaridade (Figura 43.8).

Mecanismos menos importantes na síntese do hormônio antidiurético

- Aumentam a síntese de ADH: náuseas, dor, drogas, histamina, dopamina, bradicinina, acetilcolina e angiotensina II
- Reduzem a síntese de ADH: óxido nítrico, peptídio natriurético cerebral (BNP) e opioides.

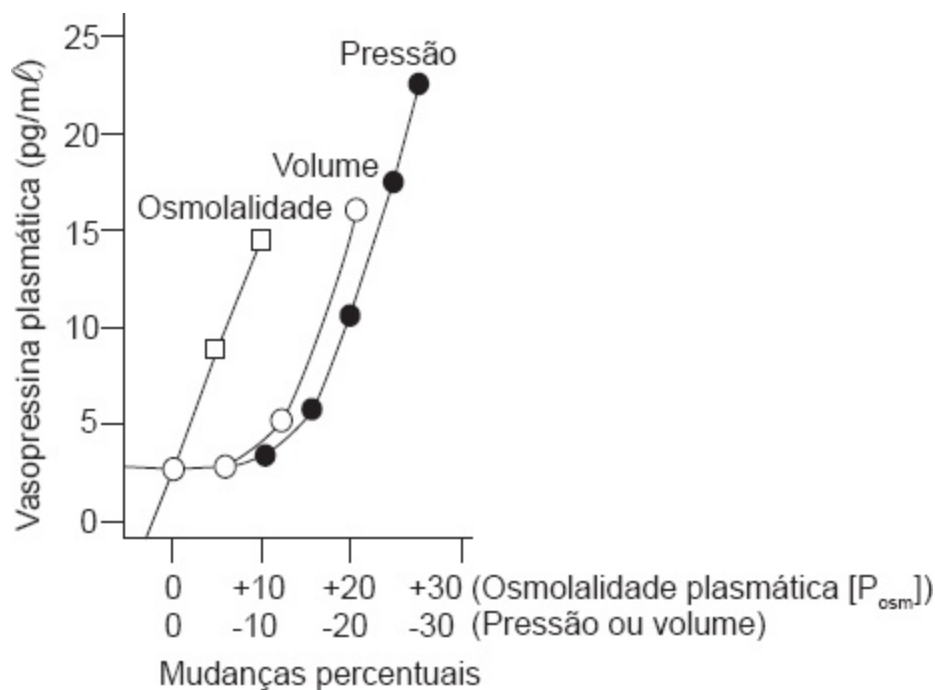



Figura 43.8 Comparação entre a liberação de ADH em resposta ao percentual de alteração da osmolaridade (aumento) e da pressão ou volume (diminuição). Para aumentar o ADH, é necessário apenas um aumento de 1% na osmolaridade, enquanto o volume e a pressão sanguíneos precisam de alteração de 10 a 15% para estimular a liberação de ADH. Adaptada de Robertson e Berl, 1986.

Ocitocina

Os papéis clássicos da ocitocina são o de permitir a contração do miométrio uterino,

importante durante o parto, e o de ativar a musculatura lisa na mama, promovendo a ejeção do leite durante a amamentação. Foram vistos também efeitos no sistema nervoso central que promovem o comportamento maternal. Em roedores machos, foi visto certo estímulo à indução de excitação e ereção peniana, bem como aumento no transporte de esperma, porém o papel desse hormônio nos homens precisa ainda ser melhor elucidado.

O principal estímulo para a liberação de ocitocina é a sucção mamária, liberada em picos. Essa possui uma meia-vida curta, de 3 a 5 min. Sabe-se que o estrógeno estimula sua liberação, e a redução da progesterona pode estimular sua síntese.

Sugestões de leitura

Jenkins JS, Nussey SS. The role of oxytocin: presents concepts. *Clin Endocrinol.* 1991;34:515-25.

Melmed SK. Anterior pituitary and posterior pituitary. In: Melmed SK, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HI *Williams textbook of endocrinology.* 12.ed. Philadelphia: Saunders; 2011.

Melmed SK. Mechanisms for pituitary tumorigenesis. The plastic pituitary. *J Clin Investigation.* 2003;112:1603-18.

Ray D, Melmed S. Pituitary cytokine and growth factor expression and action. *Endocr Rev.* 1997;18:206-28.

Robertson GL, Berl T. Water metabolism. In: Brenner B, Rector Jr F (eds.) *The kidney.* 3.ed. Philadelphia: Saunders; 1986. v. 1, 385p.

Salgado LR. *Hipófise: glândula fundamental em endocrinologia.* São Paulo: Atheneu; 2013.

44

Tumores Não Funcionantes de Hipófise

Introdução

Há vários tipos de neoplasias intracranianas. As mais comuns (20 a 50%) são as metástases de tumores a distância. Das lesões primárias do sistema nervoso central (SNC), as etiologias mais frequentes são os gliomas, que correspondem a 30%, sendo a maioria glioblastoma multiforme ou astrocitoma. Um pouco menos comuns são os meningiomas (15%), adenomas hipofisários (3 a 10%), neurinomas de acústico, craniofaringiomas, meduloblastomas, ependimomas, lesões vasculares, cistos epidermoides e germinomas.

Quando se considera apenas as massas de localização selar, a grande maioria são os adenomas hipofisários, correspondendo a 90% das massas selares. Os outros 10% podem ser craniofaringiomas, cistos de Rathke, meningiomas, aneurisma de carótida interna, gliomas, disgerminomas, hamartomas, metástases, sarcoidose, granuloma eosinofílico, mucocele, hipofisite linfocítica, apoplexia hipofisária ou, até mesmo, hiperplasia de hipófise, sem caracterização de um adenoma. A hiperplasia de hipófise pode ocorrer de maneira fisiológica na puberdade ou na gravidez, ou de maneira patológica em situações como hipotireoidismo primário mal tratado ou insuficiência adrenal mal controlada (Tabela 44.1).

Etiologia dos adenomas hipofisários não funcionantes

Os adenomas de hipófise podem ser funcionantes, produzindo síndromes clínicas de hiperprodução hormonal, ou não funcionantes, e a maioria destes são gonadotrofinomas silentes. Até 86% dos adenomas não funcionantes de hipófise terão imuno-histoquímica (IHQ) positiva para alguma subunidade dos hormônios glicoproteicos (subunidade alfa, beta-FSH, beta-LH ou beta-TSH). Menos frequentemente, os adenomas nã

funcionantes de hipófise podem também apresentar IHQ positiva para algum dos outros hormônios hipofisários, como hormônio adenocorticotrófico (ACTH), hormônio do crescimento (GH) ou prolactina (PRL), mas sem secretar esses hormônios em quantidade suficiente para provocar quadro clínico de hipersecreção hormonal. Há também os chamados *null cells*, que são aqueles adenomas hipofisários em que a IHQ é negativa para todos os hormônios hipofisários, sendo, portanto, os verdadeiros tumores de hipófise não funcionantes. Estes compõem 15 a 30% do conjunto de adenomas hipofisários não funcionantes. Todos os adenomas hipofisários que não produzem quadro clínico e/ou laboratorial de hiperprodução hormonal são chamados de adenomas clinicamente não funcionantes (ACNF) de hipófise, independentemente de ter a IHQ do tumor positiva ou não para algum hormônio hipofisário.

Tabela 44.1 Principais diagnósticos diferenciais das massas selares.

Massas selares	Diagnósticos diferenciais
Tumores benignos (mais comuns)	Adenoma de hipófise Craniofaringioma Meningioma
Hiperplasia hipofisária	Hiperplasia dos lactotrofos Hiperplasia dos tireotrofos e gonadotrofos Hiperplasia dos somatotrofos pela produção ectópica de GRH
Tumores malignos	Pinealoma Sarcoma Cordoma Germinomas Carcinoma hipofisário (raro) Metástases (principalmente pulmão e mama)
Cistos	Cistos de Rathke Cisto aracnoide Epidermoide e dermoide

Abscesso hipofisário	–
Hipofisite linfocítica	–
Fístula arteriovenosa carotídea	–

Quadro clínico dos adenomas hipofisários não funcionantes

A apresentação clínica de um adenoma hipofisário depende de o tumor ser funcionante ou não, do tamanho da lesão, do contato com o quiasma óptico ou nervos cranianos localizados na região selar e da preservação ou não do tecido hipofisário remanescente.

Como nos ACNF não há síndrome de hipersecreção hormonal, a sintomatologia mais comum desses tumores está relacionada com o efeito de massa que eles podem promover, exemplificado pelo aparecimento de distúrbios visuais, déficits neurológicos ou de hormônios hipofisários. Ainda, pode haver sintomatologia decorrente de hiperprolactinemia por desconexão hipotálamo-hipofisária, em casos de compressão da haste hipofisária pelo tumor, bloqueando a passagem de dopamina, que deixa de exercer seu efeito inibitório sobre os lactotrofos. Estes casos podem cursar com valores de PRL entre 20 e 100 ng/mℓ, já tendo sido descritos casos com PRL de até 200 ng/mℓ. Menos comumente, ACNF podem cursar com quadro clínico de oftalmoplegia, sangramentos e apoplexia hipofisária.

Em uma casuística de ACNF, foram encontrados 96,5% de macroadenomas, sendo as principais queixas da população acometida por esses tumores o comprometimento visual (67,8%) e a cefaleia (41,4%). O déficit hormonal mais comumente encontrado foi o hipogonadismo, em 43,3% dos casos.

Nos casos de comprometimento da secreção de outros eixos hormonais com hipopituitarismo, o acometimento dos eixos hipofisários costuma seguir habitualmente a seguinte sequência:

1. GH: segundo Vilar (2013), o GH costuma ser o primeiro hormônio acometido nos casos de macroadenomas hipofisários, causando efeito de massa com déficits hormonais hipofisários. No entanto, este não é um conceito aceito universalmente, pois alguns autores encontraram déficit maior de gonadotrofinas em séries de

pacientes com macroadenomas hipofisários, como é o caso de alguns estudos citados no *guideline* de incidentaloma hipofisário da EndoSociety de 2011

2. LH e FSH: Vilar (2013) considera as gonadotrofinas como os próximos hormônios com maior incidência de deficiência em caso de lesões hipofisárias. No entanto, alguns estudos citados no *guideline* da EndoSociety referido anteriormente encontraram as gonadotrofinas como os hormônios com maior incidência de deficiência nesta situação, sendo, portanto, um ponto ainda não totalmente estabelecido na literatura
3. Hormônio tireoestimulante (TSH)
4. ACTH
5. PRL.

No caso dos microadenomas não funcionantes, por não apresentarem efeito de massa nem comprometimento das células hipofisárias ao redor, a maior parte destes tumores não possui nenhum tipo de sintomatologia.

O diabetes insípido é um sinal de comprometimento da neuro-hipófise ou da haste hipotálamo-hipofisária que, apesar de muitas vezes acompanhar o aparecimento de massas selares de outras etiologias, é extremamente raro surgir na vigência de um adenoma de hipófise. Portanto, pacientes com quadro clínico de massa selar e diabetes insípido devem ser investigados para outras etiologias de massa selar não adenomatosas, pois nesses casos torna-se remota a hipótese de adenoma hipofisário. As exceções são adenomas com hemorragia selar ou apoplexia, que podem cursar com o diabetes insípido.

Diagnóstico dos adenomas hipofisários não funcionantes

Uma vez encontrado um tumor selar em exame de imagem, deve-se sempre realizar o rastreio hormonal para avaliar sua funcionalidade, e o possível comprometimento de outros eixos hormonais nos casos de lesões acima de 1 cm, que podem ter efeito de massa.

Exames laboratoriais

- PRL: deve-se pedir para todos os pacientes com massa selar, para avaliar os casos d

tumor secretor de PRL e os casos de desconexão hipotálamo-hipofisária com hiperprolactinemia

- Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1): pedir para todos os pacientes com massa selar, para excluir acromegalia. Se houver alta suspeita de acromegalia, deve-se solicitar também GH e teste de tolerância oral à glicose com dosagem de GH para avaliar sua supressão com a sobrecarga de glicose, que é o exame padrão-ouro para esse diagnóstico
- Rastreio para hipercortisolismo: ainda há controvérsias se deve ser solicitado para todos os pacientes com incidentaloma hipofisário ou apenas para aqueles com suspeita clínica de síndrome de Cushing. Se houver confirmação de hipercortisolismo, complementar a investigação com o ACTH
- Rastreio para hipopituitarismo: deve ser realizado apenas para os *casos de macroadenomas*:
  - GH, IGF-1: se houver alta suspeita de deficiência de GH (DGH), complementar investigação com o teste de tolerância à insulina (ITT), que é o exame padrão-ouro para o diagnóstico de DGH
  - Cortisol basal: se o valor estiver entre 3 e 15 mg/dℓ e houver alta suspeita de insuficiência adrenal, complementar a investigação com o teste da cortrosina (ACTH sintético)
  - Tiroxina (T4) livre, TSH
  - Estradiol (para mulheres), testosterona (para homens), LH, FSH.

Exames de imagem

O exame neuro-oftalmológico (NOF) deve ser realizado na presença de macroadenoma hipofisário com proximidade do quiasma óptico. O exame NOF completo é composto de seis itens (acuidade visual, reflexos pupilares, avaliação de movimentos oculares, pressão intraocular, fundo de olho e campimetria).

A ressonância magnética (RM) de hipófise com injeção de gadolínio é o melhor exame para visualização dos tumores hipofisários, permitindo verificar seu tamanho, localização, presença de invasões e acometimentos de estruturas adjacentes. A tomografia computadorizada de hipófise auxilia na melhor avaliação de acometimento de estruturas ósseas adjacentes a massa selar e pode auxiliar no planejamento

cirúrgico, se indicado.

Tratamento dos adenomas hipofisários não funcionantes

Microadenomas não funcionantes

Os microadenomas não funcionantes devem ser seguidos clinicamente com RM de sela túrcica nos tempos 1, 2 e 5 anos. A minoria (5 a 15%) dos microadenomas hipofisários pode apresentar algum crescimento e, nestes casos, pode ser considerado tratamento cirúrgico caso o tumor esteja apresentando efeito de massa tumoral. Se o tamanho do adenoma se mantiver estável, o seguimento com imagem pode ser espaçado com o passar dos anos.

Macroadenoma não funcionante

Em caso de macroadenoma não funcionante com alteração visual, neurológica ou hipopituitarismo, o tratamento cirúrgico deve ser fortemente recomendado.

No caso de ausência de sintomas compressivos, pode-se optar por apenas seguimento clínico com RM anual. Cerca de 20% dos casos podem apresentar crescimento significativo, com necessidade de abordagem cirúrgica posterior. Estão sendo estudadas possibilidades de tratamentos clínicos dos ACNF com medicamentos, como os agonistas dopaminérgicos e os análogos da somatostatina. Em alguns casos, parece haver resposta com diminuição do tamanho tumoral. A radioterapia (RT) pode ser tentada em pacientes sem condições cirúrgicas ou que se recusem a operar, ou como tratamento adjuvante ao tratamento cirúrgico para evitar recrescimento tumoral no pós-operatório dos macroadenomas não funcionantes.

Caso seja optado por tratamento cirúrgico (cirurgia transesfenoidal ou cirurgia transcraniana), recomenda-se repetir a RM em 3 meses de pós-operatório para avaliar a presença de remanescentes tumorais, e depois seguir com RM anual para avaliar a estabilidade ou a progressão do tumor.

Outros tipos de tumores selares não funcionantes

Craniofaringiomas

Os craniofaringiomas são tumores intracranianos raros, com incidência de 0,13 para cada 100 mil pessoas/ano. Correspondem de 2 a 5% dos tumores primários de SNC intracranianos e de 5 a 15% no caso de crianças. É a lesão hipotálamo-hipofisária mais comum na infância, e seu aparecimento é mais comum em jovens.

Os craniofaringiomas são tumores de origem epitelial, compostos de epitélio escamoso. Surgem de remanescentes do ducto craniofaríngeo de Rathke, que migram superiormente do tecido ectodérmico da faringe do embrião até a sela túrcica, para formar a adeno-hipófise. Geralmente, ficam em localização selar ou parasselar, com componente suprasselar em 95% dos casos.

Estes são tumores na maioria dos casos benignos, mas há casos descritos de transformação maligna. Podem causar sintomas compressivos como alteração visual, cefaleia, náuseas, vômitos, hidrocefalia, hipopituitarismo, diabetes insípido e deficiência de hormônios hipofisários, bem como hipertensão intracraniana e outros distúrbios neurológicos. Caso haja comprometimento hipotalâmico, podem cursar também com hiperfagia, obesidade, alterações de sono e desregulação de temperatura, além de alterações no centro da sede e balanço hídrico. O comprometimento cognitivo e comportamental, com déficit do quociente de inteligência, dificuldade de aprendizado e para atividades laborais e dependência de terceiros para atividades variadas, também já foi descrito.

O diagnóstico de craniofaringioma é feito pela alta suspeita clínica decorrente de uma imagem cerebral característica associada ao resultado histopatológico da lesão.

Características típicas do craniofaringioma nos exames de imagem. Tumor selar ou suprasselar, sem alargamento da sela, com presença de calcificações [bem visualizadas na tomografia computadorizada (TC)], sólido ou cístico, iso ou hipointenso em T1, captando contraste, variando no T2 conforme sua composição seja mais sólida ou cística. Apresenta imagem heterogênea. A presença de calcificações é muito típica e torna essa hipótese muito forte, mas a confirmação só é feita com o histopatológico.

Tratamento. A cirurgia é o tratamento de eleição para os craniofaringiomas (cirurgia transesfenoidal – CTS, ou transcraniana, conforme acessibilidade do tumor) associada à RT adjuvante, pois sabe-se que a recorrência do craniofaringioma é muito alta sem RT adjuvante. Geralmente, a cirurgia é difícil, por ser um tumor endurecido,

calcificado e aderido a estruturas vizinhas. Como o tumor é benigno, normalmente prefere-se retirar a massa tumoral, evitando dano aos tecidos vizinhos, mesmo que isso signifique a não retirada completa do tumor. Por esse motivo, a RT é associada, visando evitar o crescimento dos remanescentes tumorais. Caso ocorra crescimento ou recidiva tumoral após o tratamento cirúrgico associado à RT, pode-se indicar novo tratamento cirúrgico e/ou nova RT. Há também a possibilidade de injeção de quimioterápicos intratumoral, como bleomicina por meio de cateter, para casos selecionados.

Em relação à sobrevida, o prognóstico dos craniofaringiomas costuma ser bom, uma vez que o tumor é benigno. No entanto, quase sempre o paciente permanece com os déficits hormonais que já apresentava no pré-operatório, pois a recuperação dos eixos hipotálamo-hipofisários é rara após a cirurgia. É comum os pacientes apresentarem déficit de GH (DGH) em 88 a 100% dos casos, hipogonadismo (80 a 95%) e diabetes insípido (25 a 86%) e podem ter ainda insuficiência adrenal e hipotireoidismo central, em menor porcentagem dos casos. O déficit visual pode permanecer ou não no pós-operatório. O tratamento com RT aumenta ainda mais o risco de pan-hipopituitarismo e de distúrbios cognitivos. A expectativa de vida, por todo esse conjunto, pode se reduzir um pouco.

Meningiomas

São tumores benignos originados da membrana aracnoide, e que muitas vezes ficam aderidos à dura-máter. Meningiomas intrasselares são raros, decorrentes de herniação da aracnoide para dentro da sela. Meningiomas suprasselares são mais frequentes.

Características típicas dos meningiomas nos exames de imagem. Hipersinal espontâneo na RM em T1, com realce após injeção de contraste. Apresentam o sinal típico de *dura tail* (sinal da cauda dural), que é uma cauda com espessamento da dura-máter em continuidade com o tumor na imagem da RM em T1 com contraste.

Tratamento. Deve ser cirúrgico.

Gliomas

São tumores raros que se desenvolvem principalmente no quiasma óptico, nos tratos ópticos ou na região intraorbitária. Alguns casos (33%) estão associados à

neurofibromatose tipo 1. Clinicamente, podem cursar com puberdade precoce central. A queixa visual é o sintoma mais frequente desse tipo de tumor.

Características típicas dos gliomas nos exames de imagem. Quando avaliados pela RM, os gliomas apresentam sinal isointenso em T1 e hiperintenso em T2, com realce variável após a injeção de contraste. A localização sugere origem a partir dos nervos ópticos. Podem ser bilaterais.

Tratamento. É controverso. Alguns autores sugerem abordagem cirúrgica apenas para os casos agressivos com alterações neurológicas e/ou piora visual. Outros autores indicam RT com o objetivo de inibir o crescimento tumoral ou evitar a recidiva.

Tumores de células germinativas

Germinomas

São tumores malignos, mais comuns em crianças e jovens. Aparecem na linha média do SNC, e geralmente são multicêntricos, frequentemente com implante em pineal e, em alguns casos, com implante selar. Comumente causam diabetes insípido, alteração visual e obesidade.

Há três padrões de germinomas: do hipotálamo anterior (incluindo o de pineal), anterior ao terceiro ventrículo e intrasselar.

Geralmente cursam com aumento de marcadores tumorais, tanto no sangue como no liquor (beta-hCG, principalmente em coriocarcinomas; antígeno carcinoembrionário [CEA], principalmente em teratomas; alfafetoproteína, principalmente em carcinoma embrionário).

Características típicas dos germinomas nos exames de imagem. Associação com hidrocefalia obstrutiva (acometimento adjacente ao aqueduto) e comprometimento da glândula pineal.

Tratamento. Nunca é cirúrgico. Como esses tumores são muito radiossensíveis e quimiossensíveis, o tratamento geralmente é feito com radioterapia associada ou não à quimioterapia. A resposta do tratamento geralmente é muito boa, com cerca de 75 a 80% de cura, dependendo do estágio do tumor.

Teratomas

São tumores benignos, originados de células pluripotenciais, que dão origem a tecidos das três linhagens (ectodérmica, mesodérmica e endodérmica). Podem aparecer em pineal, hipotálamo ou hipófise.

Características típicas dos teratomas aos exames de imagem. Massa cístico-sólida com calcificações.

Tratamento. Os teratomas maduros são benignos e radiorresistentes, logo se deve indicar tratamento cirúrgico para esse tipo de tumor. Os imaturos são agressivos e podem ser malignos, portanto devem ser tratados com mais cautela ainda.

Cordomas

Tumores raros de linha média, derivados de restos da notocorda embrionária. Podem surgir de restos da notocorda no clivo, causando massa selar com destruição da base do esfenoide.

Características típicas dos cordomas nos exames de imagem. Normalmente são bem calcificados e destroem a base esfenoide. Apresentam forte realce após a injeção de contraste. São mais bem vistos na TC.

Tratamento. Cirurgia associada à radioterapia.

Cistos

Cisto da bolsa de Rathke

São cistos selares, geralmente centrados, entre a parte anterior e a infundibular da hipófise, compostos de material aquoso, oleoso ou leitoso. Geralmente são pequenos e assintomáticos. Quando crescem, podem cursar com cefaleia, alterações visuais e neurológicas e hipopituitarismo.

Características típicas dos cistos de Rathke aos exames de imagem. Na avaliação por RM, os cistos de Rathke apresentam hipossinal em T1 e hipersinal em T2.

Tratamento. Em casos de crescimento, sintomas compressivos ou hipopituitarismo, estes cistos devem ser drenados via CTS. Se recorrerem, pode ser necessário fazer várias abordagens, na tentativa de retirar o epitélio secretor do cisto. Não há descrição de outros tipos de tratamento para esse tipo de tumor.

Cistos dermoides e epidermoides

São cistos de restos epiteliais que ficam após o fechamento do tubo neural. Podem conter queratina, epitélio, material sebáceo, entre outros.

Características típicas dos cistos dermoides e epidermoides aos exames de imagem. Na avaliação por RM, estes cistos apresentam hipossinal em T1 hipersinal em T2, sem realce pelo meio de contraste. Pode-se observar conteúdo de glândulas sebáceas e pelos.

Tratamento. Deve ser cirúrgico.

Cisto aracnoide

Cerca de 15% desses cistos se localizam na região suprasselar. Em crianças, as manifestações iniciais podem ser baixa estatura, diabetes insípido e distúrbios da puberdade (precoce ou atrasada).

Características típicas dos cistos aracnoides nos exames de imagem. Na avaliação por RM, os cistos aracnoides apresentam hipossinal em T1 e hipersinal em T2, sem realce ao meio de contraste.

Tratamento. Cirúrgico para resolução do efeito compressivo do cisto.

Aneurismas

Aproximadamente 1 a 5% dos aneurismas intracranianos projetam-se para a região selar. Podem simular um adenoma hipofisário e até uma apoplexia hipofisária, além de causar hipopituitarismo e diminuição da acuidade visual.

Características típicas dos aneurismas nos exames de imagem. Apresentam calcificação em anel em localização lateral à sela túrcica na avaliação por RM. Em casos de dúvida diagnóstica, pode-se confirmar a etiologia vascular da lesão com a realização de angiografia ou arteriografia.

Tratamento. Deve ser cirúrgico.

Metástases

A metástase para hipófise é um achado não muito comum. Os tumores que apresentam metástases para a hipófise são geralmente os de mama e de pulmão. A manifestação

endocrinológica mais comum nesses casos é o diabetes insípido.

Características típicas das metástases nos exames de imagem. Não há características específicas desse tipo de tumor, podendo apresentar-se de diversas formas.

Tratamento. Deve ser feito o tratamento específico para o tumor de base.

Sarcoidose

A sarcoidose com envolvimento hipofisário pode cursar com quadro clínico de diabetes insípido, hiperprolactinemia, hipopituitarismo, alterações visuais, alterações psiquiátricas e convulsões, associados a sinais e sintomas de outros envolvimentos sistêmicos, como pulmonar, pele, gânglios, hipercalcemia paratormônio (PTH)-independente, entre outros.

Diante da suspeita clínica de sarcoidose, a coleta de liquor pode auxiliar no diagnóstico por meio da dosagem de enzima conversora de angiotensina (ECA), proteínas e citologia no líquido, apesar de o diagnóstico definitivo ser anatomopatológico, pelo achado de lesão granulomatosa não caseosa. Dentre os diagnósticos diferenciais desse tipo de lesão, deve-se sempre lembrar da hipofisite.

Achados típicos de sarcoidose hipofisária nos exames de imagem. A RM mostra perda do sinal hiperintenso fisiológico da neuro-hipófise em T1, pela perda das neurofisinas, além de um típico espessamento da haste hipofisária.

Tratamento. O tratamento da sarcoidose deve ser feito com o uso de corticoide sistêmico.

Hipofisite

Hipofisite é o nome dado à infiltração inflamatória na hipófise, que pode ser linfocítica, granulomatosa ou xantomatosa. Envolve toda a hipófise ou apenas parte dela (adeno-hipófise ou neuro-hipófise). Pode cursar com sintomas compressivos, neurológicos ou pan-hipopituitarismo. Nesses casos, a ordem de acometimento é diferente da observada nos outros tumores selares, sendo característica a insuficiência adrenal como primeiro acometimento hormonal. O comprometimento geralmente segue a sequência: ACTH → TSH → LH e FSH → GH → PRL.

A hipofisite linfocítica está comumente relacionada com situações de gravidez ou

puerpério. O diagnóstico de certeza é histopatológico.

Características típicas da hipofisite nos exames de imagem. Na RM, nota-se aumento hipofisário, com realce homogêneo pelo contraste, espessamento da haste e perda do sinal da neuro-hipófise, muito parecido com os achados da sarcoidose hipofisária.

Tratamento. Deve ser feito com uso de corticoide sistêmico.

A Tabela 44.2 apresenta um resumo dos principais tipos de massas selares com suas características para auxílio no diagnóstico diferencial da etiologia da lesão selar.

Tabela 44.2 Principais tipos de massas selares e suas características.

Massa selar	Apresentação clínica	Imagem	Tratamento
Adenomas hipofisários	Variável. Pode apresentar sintomas compressivos e hipopituitarismo, se for > 1 cm ou houver sinais e sintomas de hipersecreção hormonal Raramente há diabetes insípido	RM: • T1: sinal menor que o restante da hipófise • T2: sinal variável com características do adenoma Contraste: pode ser hipocaptante no início e com sinal maior em fases tardias	Depende do quadro clínico. Os prolactinomas são tratados farmacologicamente, enquanto os outros tumores geralmente são tratados com cirurgia
Craniofaringioma	Originário da bolsa de Rathke, mais comum em crianças e adolescentes. Pode haver sintomas endócrinos (hipopituitarismo),	RM: heterogêneo, predominantemente cístico (hipersinal em T1 e T2) TC: calcificações floculares	Se possível, tratamento cirúrgico (tentar maior ressecção possível) Opções: radioterapia e bleomicina intratumoral por

	neurológicos e diabetes insípido		meio de cateter
Meningioma	Mais comum em mulheres, entre 40 e 50 anos. Associado a graves alterações visuais sem alterações endócrinas equivalentes. Hiperprolactinemia é comum	RM: • T1: isointensos • T2: hiperintensos • Alta captação de contraste com sinal da cauda dural. TC: calcificações internas e espessamento ósseo	Pode-se optar por conduta expectante em casos pouco sintomáticos. Para os demais, cirurgia com risco de hipopituitarismo e difícil ressecção total
Glioma	Raros, podem ser malignos. Desenvolvem-se no trato óptico. Associação com neurofibromatose tipo 1. Podem cursar com diabetes insípido e puberdade precoce central	RM: • T1: isointensos • T2: hiperintensos Comuns na cisterna suprasselar. Podem ser bilaterais	Acompanhamento clínico e abor dagem cirúrgica nos casos agressivos Opção: radioterapia
Ependimoma	Neoplasia glial. Surge nos ventrículos cerebrais	TC: hiperdenso com áreas de baixa densidade (regiões císticas ou necróticas)	Cirúrgico Opção: radioterapia
Germinoma (tumores de células	Tumores malignos em crianças e adolescentes. Diabetes insípido é a manifestação mais	RM: aspecto infiltrativo • T1: sinal intermediário • T2: discreto hipersinal Realce pós-	Quimioterapia e/ou radioterapia

germinativas)	associada. Níveis elevados de beta-hCG em soro ou liquor	contraste. Lesão hipotalâmica e pineal	
Teratoma (tumores de células germinativas)	Derivado de células pluripotenciais. É raro, mais frequente em crianças e adolescentes. Podem ser benignos ou malignos. Intrasselares são raros	Áreas císticas, com calcificação, formação de dentes e possível transformação maligna	Tumores benignos radiorresistentes, optar por cirurgia
Cordoma (tumores de células germinativas)	Remanescentes da notocorda. São raros e invasivos, com destruição óssea. Mais comum em homens, entre 30 e 50 anos. Localização comum em clivo	RM: heterogêneo • T1: sinal intermediário • T2: hipersinal TC: calcificações e destruição óssea	Cirurgia e radioterapia, muito invasivos. Metástases para pulmão, fígado, ossos e linfonodos
Tumores metastáticos	Raros, mais comuns acima de 50 anos. Associados à câncer de mama, pulmão e próstata. Diabetes insípido é o sintoma mais comum, seguido por sintomas compressivos. Massa de crescimento rápido	Nenhum achado é altamente específico. Pode ter a perda do brilho da neuro-hipófise RM: isointensa ou hipointensa em T1 TC: massa hiperdensa ou isodensa	Dependente do quadro clínico, reposição hormonal se necessário
	Raros, mais comuns em homens, acima de		

Linfomas	60 anos com fatores de risco, como AIDS e hipofisite. Apresentam-se com diabetes insípido e/ou hipopituitarismo	Grande massa com extensão supra e parasselar	Variável, as opções são: cirurgia, radioterapia e quimioterapia
Cisto de Rathke	Entre os lobos anterior e posterior da hipófise. Comumente, são pequenos e assintomáticos. Podem cursar com diabetes insípido, hipopituitarismo e compressão de vias ópticas	Variável. Realce periférico de contraste pode significar hipófise normal	Conduta expectante com imagens. Baixa probabilidade de crescimento. Cirurgia apenas se houver sintomas
Cistos dermoide e epidermoide	Raros Epidermoide: mais comuns, com material branco cremoso. Linha média Dermoide: estruturas da pele, folículo piloso e glândula sebácea. Supra e parasselares	RM: sem realce ao contraste • T1: hipossinal • T2: hipersinal TC: densidade semelhante ao liquor	Cirúrgico em casos sintomáticos
Cisto aracnoide	Maioria suprasselar. Crescimento lento, em crianças provoca baixa estatura, diabetes insípido e distúrbios da	RM: sem realce ao contraste • T1: hipossinal • T2: hipersinal	Controverso. Se houver sintomas, cirúrgico

	puberdade. Em adultos, há sintomas compressivos		
Mucocele do seio esfenoidal	Raro. Acúmulo de material mucoso nos seios paranasais. Drenagem do seio obstruída. Compressão de estruturas parasselares. Efeito de massa unilateral	RM: sem realce ao contraste • T1: hipossinal	Cirúrgico
Aneurisma	Ocorre na carótida interna e pode ser intra ou parasselar. Quadro de hiperprolactinemia ou hipopituitarismo	RM: ausência de sinal em parte da lesão (*flow void*) TC: simula adenoma hipofisário. Complementar com exame angiográfico	Pode ser acompanhamento clínico ou cirúrgico
Apoplexia	Cefaleia, alterações visuais com paralisias oculares, diabetes insípido ou até assintomáticos. Às vezes, hipopituitarismo ou cura de hipersecreção tumoral	RM: • Fase aguda: hipointensa em T1 e T2 • Após 7 dias: hipersinal em T1 • Presença de líquido na lesão TC: fase aguda, alta densidade	Tratamento clínico com dexametasona 4 a 16 mg/dia ou cirúrgico, se houver alteração do nível de consciência ou perda visual
	Neoplasia benigna		

Hamartoma	constituída de tecido hipotalâmico ectópico. Puberdade precoce central. Lesões no hipotálamo posterior. Convulsões gelásticas	RM: anterior aos corpos mamilares • T1: isossinal • T2: hipersinal	Na maioria dos casos, conservador. Cirúrgico se houver crises convulsivas não controladas ou efeito de massa
Abscesso hipofisário	Disseminação hematogênica de foco a distância ou a extensão direta de infecção adjacente. Febre, meningismo e leucocitose. Manifestação semelhante a lesões selares com diabetes insípido	RM: Realce do contraste na meninge. Realce periférico em anel • T1: hipointenso • T2: hipersinal TC: lesão com parede fina que realça pelo contraste com área central hipodensa. Nível hidroaéreo	Cirúrgico
Histiocitose X	Tríade clássica: diabetes insípido, exoftalmia e lesões ósseas líticas	Semelhante a neoplasias e outras lesões infiltrativas	RT, corticoterapia e quimioterapia
Glicocorticoides	Sarcoidose Associado a comprometimento sis têmico: adenopatia hilar. Pode cursar com diabetes insípido, alteração visual, comprometimento de pares cranianos e hipopituitarismo	Espessamento de haste, perda do brilho espontâneo da neuro-hipófise em T1 e aumento di fuso da hipófise	Glicocorticoides
	Gestantes e		

Hipofisite	puérperas. Aparecimento de deficiência de ACTH antes de outras deficiências	RM: aumento da glândula, espessamento da haste hipofisária	Glicocorticoides e cirurgia descompressiva, se necessário

Sugestões de leitura

Ferrante E, Ferraroni M, Castrignano T et al. Non-functioning pituitary adenoma database: a useful resource to improve the clinical management of pituitary tumors, *Eur J Endocrinol.* 2006;155(6):823-9.

Freda PU, Post KD. Differential diagnosis of sellar masses. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999;28:81-117.

Melmed S. Anterior pituitary. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams textbook of endocrinology.* 12.ed. Philadelphia: Saunders, 2011.

Salgado LR. *Hipófise: glândula fundamental em endocrinologia.* São Paulo: Atheneu, 2013. Eixos hipofisários.

Vilar L. *Endocrinologia clínica.* 5. ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2013.

45

Incidentaloma Hipofisário

Definição

O incidentaloma hipofisário é uma lesão hipofisária encontrada por acaso em um exame de imagem do sistema nervoso central (SNC) realizado por outro motivo (queixas não relacionadas com a lesão hipofisária). A grande maioria (> 90%) dos incidentalomas de hipófise são adenomas, e uma pequena parcela consiste em outros tipos de tumores, como cistos de Rathke, craniofaringiomas, entre outros (descritos com mais detalhes no Capítulo 44 – Tumores Não Funcionantes de Hipófise).

Epidemiologia

Em estudos de imagem, a frequência dos incidentalomas hipofisários é de 4 a 20% em tomografias computadorizadas (TC) e 10 a 38% em ressonâncias magnéticas (RM). A grande maioria é formada por microadenomas com menos de 6 mm. Os incidentalomas hipofisários são bem mais comuns em adultos, e sem preferência em relação ao gênero.

História natural

As massas selares com mais de 10 mm têm mais chances de estarem associadas a defeitos visuais e a anormalidades hormonais no momento do diagnóstico, e apresentam uma probabilidade 4 vezes maior de crescer durante o seguimento do que os tumores com menos de 10 mm. Outra complicação descrita mais raramente nos macroincidentalomas é a apoplexia hipofisária (2%).

Investigação

Para investigar um incidentaloma hipofisário, deve-se realizar:

- Anamnese e exame físico completo em busca de sinais e sintomas de hipo ou de hipersecreção hormonal de algum eixo hipofisário
- RM de hipófise
- Deve-se solicitar os seguintes exames laboratoriais:
  - Prolactina para todos os casos
  - Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1(IGF-1)para todos os casos
  - Hormônio do crescimento (GH), apenas se houver IGF-1 elevado
  - Rastreio para hipercortisolismo, apenas se houver suspeita clínica de doença de Cushing. Alguns autores defendem que esse rastreio deve ser realizado para todos os pacientes, sendo um ponto ainda controverso na literatura
  - Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), apenas se houver hipercortisolismo confirmado
  - Em casos de macroadenoma com risco de hipopituitarismo, deve-se solicitar:
    - Testosterona total, se homens, ou estrogênio, se mulheres, tiroxina (T4) livre cortisol basal para todos os macroadenomas
    - IGF-1 ou teste de tolerância à insulina (ITT), se houver alta suspeita de deficiência de GH
    - Hormônio folículo-estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH) e hormônio tireoestimulante (TSH). Há controvérsia se deve-se solicitar para todos os casos ou apenas para pacientes com quadro clínico suspeito de deficiência
    - Se houver história pessoal ou familiar de neoplasia endócrina múltipla (NEM), deve-se solicitar também cálcio total, cálcio iônico e fósforo, para investigação de hiperparatireoidismo primário.
- Solicita-se exame neuro-oftalmológico em caso de macroadenoma próximo ao quiasma óptico.

Cirurgia de tumores

Os tumores que devem ser operados são:

- A princípio, sempre se considera cirurgia para qualquer tumor secretor, exceto prolactinoma, para o qual deve ser tentado o tratamento clínico inicialmente
- Incidentalomas com comprometimento visual

- Incidentaloma com comprometimento neurológico (oftalmoplegia, ptose palpebral, cefaleia importante)
- Apoplexia com déficit visual ou neurológico importante ou apoplexia para a qual se optou por tratamento conservador, mas que não apresentou melhora clínica com corticoterapia após 7 dias de tratamento clínico com dexametasona
- Tumor com crescimento progressivo, que se aproxima do quiasma óptico ou de estruturas nobres
- Tumor causando hipopituitarismo
- Tumor próximo do quiasma em paciente que queira engravidar.

Seguimento clínico dos pacientes

O seguimento clínico dos pacientes com incidentaloma hipofisário deve ser feito da seguinte maneira:

- Microadenomas: RM anual, depois bianual, depois pode aumentar o intervalo de tempo entre as RM, caso observe-se estabilidade da lesão
- Macroadenomas: RM em 6 meses e 12 meses, depois anual, se estiver estável. Repe anualmente o exame neuro-oftalmológico (NOF), caso o macroadenoma esteja próximo ao quiasma óptico e realizar também avaliação hormonal de hipopituitarismo (T4 livre, F basal, testosterona ou estrogênio) pelo menos anualmente.

A Figura 45.1 resume a conduta de investigação e a conduta diante de um incidentaloma hipofisário.

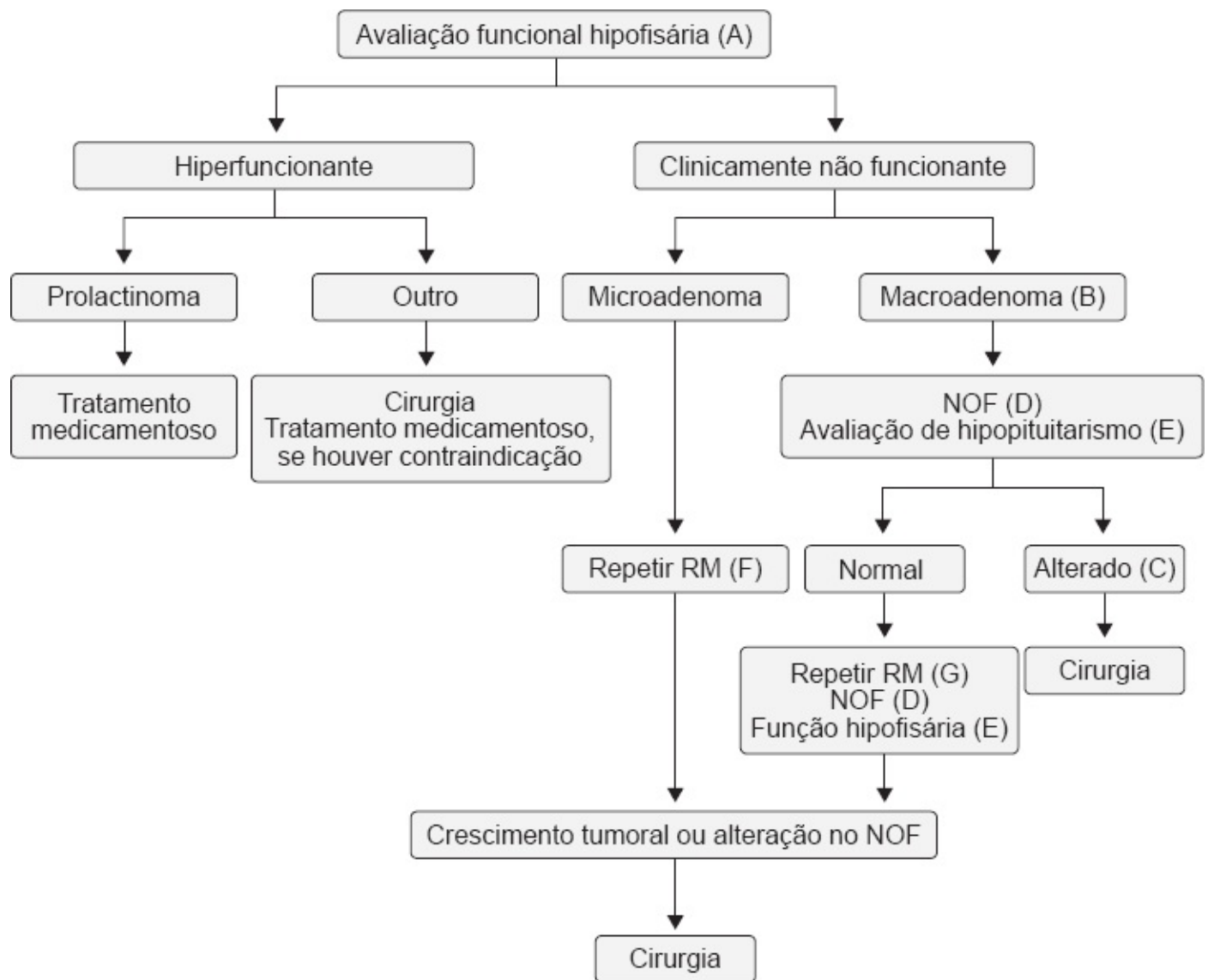



Figura 45.1 Fluxograma de avaliação e tratamento de incidentalomas hipofisários. **A.** A avaliação inicial de todos os pacientes deve incluir história e exame físico para avaliar sinais e sintomas de hiperfunção e hipopituitarismo e avaliação laboratorial para hipersecreção. **B.** No grupo do macroadenoma pode incluir também microadenomas com 6 a 9 mm. **C.** A recomendação para a cirurgia inclui a presença de defeitos visuais e sinais de compressão do tumor. A cirurgia também é sugerida para outros achados. **D.** Neuro-oftalmológico é recomendado para pacientes com lesões adjacentes ou que comprimem os nervos ópticos ou quiasma na avaliação inicial ou durante o acompanhamento. **E.** Avaliação de hipopituitarismo é recomendada na avaliação inicial e durante as avaliações de acompanhamento. Isto é o mais recomendável para macroadenomas e microadenomas com 6 a 9 mm. **F.** Repete-se a RM em 1 ano, após bianualmente por 3 anos, após com menos

frequência, se não houver mudança no tamanho da lesão. **G.** Repete-se a RM em 6 meses e 12 meses, depois anualmente por 3 anos, após com menos frequência, se não houver nenhuma mudança no tamanho da lesão. Adaptada de Freda *et al*., 2011.

Sugestões de leitura

Freda PU, Beckers AM, Katznelson L et al. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline*J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:894.

Hall WA, Luciano MG, Doppman JL et al. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occu adenomas in the general population. *Ann Intern Med*. 1994;120:817.

Karavitaki N, Collison K, Halliday J et al. What is the natural history of nonoperated nonfunctioning pituitar adenomas? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67:938.

King Jr JT, Justice AC, Aron DC. Management of incidental pituitary microadenomas: a cost-effectiveness analysis*J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:3625.

Snyder Pj. Incidentally discovered sellar masses (pituitary incidentalomas). *UpToDate*. 2013.

46

Acromegalia

Definição

A acromegalia é uma doença sistêmica, crônica e debilitante, decorrente da hipersecreção do hormônio de crescimento (GH) e, consequentemente, do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1). Caso a hipersecreção hormonal ocorra antes do fechamento completo das cartilagens epifisárias (na infância ou na puberdade), o excesso de GH cursará com aumento da estatura do indivíduo, e neste caso a doença passa a ser chamada de gigantismo.

Epidemiologia

A acromegalia é mais frequente entre a quarta e a sexta década de vida e não tem predileção por sexo. Sua incidência é de 3 a 4 casos por 1 milhão de pessoas ao ano e sua prevalência é de aproximadamente 70 casos por 1 milhão de pessoas.

Etiologia

A doença é causada por adenoma hipofisário secretor de GH (somatotrofinoma) em 98% dos casos, sendo 80 a 90% desses tumores macroadenomas e 10 a 20% microadenomas. Apenas 2% dos casos são decorrentes de secreção hipotalâmica de hormônio liberador de hormônio do crescimento (GHRH) ou de secreção ectópica de GH ou de GHRH.

A maioria dos casos (90%) dos adenomas hipofisários secretores de GH é esporádica, e somente 10% estão associados a quadros de síndromes genéticas, incluindo:

- Neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM-1): decorrente de uma mutação germinat

(presente em todas as células do indivíduo), inativadora, herdada de forma autossômica dominante, no gene supressor tumoral *NEM1* (*locus* 11q13). É necessário que ocorra uma segunda mutação, desta vez somática, ao longo da vida do indivíduo, para dar início à proliferação celular desordenada. Essa segunda mutação geralmente ocorre em alguns tecidos específicos (paratireoide, hipófise, pâncreas e duodeno) e promove perda da heterozigose que gera uma proteína *menin* truncada, levando à perda de sua função supressora tumoral. Dessa forma, os tecidos que sofrem essa segunda mutação serão suscetíveis ao desenvolvimento de tumores. Caso ocorra a mutação no tecido hipofisário, tem-se a formação de um adenoma hipofisário, geralmente secretor de prolactina, mas que também pode ser cossecretor de GH se a mutação ocorrer em um somatotrofo

- Síndrome de McCune-Albright: decorrente de uma mutação somática, ativadora, pós zigótica, não herdada, no gene *GNAS1*, que codifica a subunidade alfa da proteína G estimulatória. Após a mutação, essa proteína se torna constitutivamente ativa. Como muitos receptores hormonais do nosso corpo são acoplados à proteína G, eles podem se tornar hiperativados, estimulando o aumento da secreção de diversos tipos de hormônios, de acordo com os tecidos que sofrem ou não a mutação citada. São receptores acoplados à proteína G: GHRH, hormônio luteinizante (LH) hormônio folículo-estimulante (FSH), hormônio liberador de corticotrofina (CRH) hormônio adrenocorticotrófico ou corticotrofina (ACTH), melanotrofina (MSH) hormônio liberador de tireotrofina (TRH), hormônio tireoestimulante (TSH) receptores de dopamina (D1-D5), V2 (receptor de ADH no rim), paratormônio (PTH), proteína relacionada ao hormônio paratireóideo (PTHrp) e receptor sensor de cálcio (CaSR). No caso de hiperativação do receptor de GHRH que fica nos somatotrofos, pode ocorrer o desenvolvimento de acromegalia
- Complexo de Carney: decorrente de uma mutação germinativa no gene *PRKAR1A*, herdada de forma autossômica dominante, mas algumas vezes pode aparecer de forma esporádica como mutação *de novo*. Este é um gene supressor tumoral, que regula a proteinoquinase A. Essa proteína é importante também na sinalização dos receptores acoplados à proteína G. Sua mutação pode causar um quadro clínico de hiperfunções endócrinas e neoplasias. Dentre as possíveis apresentações dessa síndrome há: lentigo, nevos, síndrome de Cushing por doença adrenocortical nodular pigmentada primária (PPNAD), mixomas cardíacos ou cutâneos, tumor

testicular de células de Sertoli, acromegalia, nódulos tireoidianos, câncer de mama, pólipos colônicos, schwannomas melanóticos etc.
- Somatotrofinoma familiar isolado: caracterizada por mais de dois casos de acromegalia na mesma família, fora do contexto clínico de síndromes de NEM-1 e/ou outras síndromes genéticas. Existem mais de 50 famílias descritas na literatura. Há predomínio em pacientes jovens do sexo masculino, comumente como macroadenomas. Apresentam com grande frequência perda da heterozigose no cromossomo 11q13.

Quadro clínico

O excesso de GH e IGF-1 pode levar a diversas manifestações clínicas, tais como:

- Alteração da fisionomia por crescimento de extremidades ósseas e partes moles, co mãos e pés, macroglossia, alargamento do nariz e lábios, proeminência frontal da face e mandíbula, protognatia, alargamento do maxilar com separação dos dentes e má oclusão dentária
- Aumento da estatura, caso o excesso de GH ocorra antes do fechamento das cartilag epifisárias (são os casos chamados de gigantismo)
- Artropatia de grandes articulações, com artralgia e artrose precoces, escoliose e osteofitose. A artropatia é a principal causa de perda de qualidade de vida desses pacientes, pois não costuma ter boa resposta com o controle da doença
- Pele espessada e oleosa, devido à hipertrofia de glândulas sebáceas
- Sudorese ou hiperidrose, secundária à hipertrofia de glândulas sudoríparas. É um do sintomas mais típicos da acromegalia
- Hipertricose, manchas pigmentadas na pele e papilomas cutâneos, conhecidos como *skin tags*
- Hipertrofia de câmaras cardíacas independente de hipertensão arterial sistêmica (HAS), com disfunção diastólica e sistólica, podendo levar a insuficiência cardíaca, arritmias e morte cardiovascular precoce, que é a principal causa de mortalidade nestes pacientes
- HAS volume-dependente. O GH age diretamente no túbulo contorcido proximal rena causando maior reabsorção de sódio. Por isso, os pacientes apresentam bom

controle da HAS com o uso de diuréticos

- Doença arterial coronariana (DAC)
- Síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS)
- Resistência à insulina, *acantose nigricans,* diabetes melito devido ao efeito contrarregulatório do GH no metabolismo glicídico
- Dislipidemia da síndrome metabólica – triglicerídio alto e lipoproteína de alta densidade-colesterol (HDL-c) baixa
- Neuropatia periférica sensório-motora, síndrome do túnel do carpo e parestesias compressivas
- Exoftalmia
- Glaucoma de ângulo aberto
- Hipercalcemia, hipercalciúria e hiperfosfatemia por aumento da atividade da 1-alfa-hidroxilase renal (enzima que converte a 25-hidroxivitamina D em 1,25-hidroxivitamina D ou calcitriol, que é a sua forma mais ativa)
- Organomegalias: hepatomegalia, esplenomegalia, hiperplasia prostática
- Bócio ou nódulos tireoidianos, sendo ainda controverso se a acromegalia aumenta ou não o risco de câncer de tireoide
- Pólipos colônicos, sendo também ainda controverso se a acromegalia aumenta o risco de câncer colorretal
- Cefaleia, alterações visuais (hemianopsia bitemporal pela compressão que o macroadenoma hipofisário pode estar exercendo sobre o quiasma óptico), paralisia de pares cranianos e, mais raramente, hipertensão intracraniana, devido ao efeito massa do tumor
- Hipopituitarismo, se houver compressão mecânica das células da adeno-hipófise, podendo cursar com hipogonadismo, hipotireoidismo central e hipocortisolismo
- Hiperprolactinemia e seus sintomas caso haja cossecreção de GH e prolactina pelo tumor, ou caso haja desconexão da haste hipotálamo-hipofisária
- Osteoporose, se houver hipogonadismo
- Hipogonadismo, secundário à inibição dos pulsos de GnRH
- Fadiga crônica, devido ao hipermetabolismo celular e também à apneia do sono.

Obs.: apesar de a maioria dos efeitos do GH se darem via IGF-1, alguns efeitos

ocorrem por ação direta do GH, como lipólise, antagonismo da insulina e reabsorção de sódio no túbulo contorcido proximal (TCP) renal. Ainda não se sabe quais as são ações do IGF-2 em humanos.

Diagnóstico

O diagnóstico de acromegalia geralmente é tardio, após 6 a 10 anos do início dos sintomas. Este atraso ocorre porque, muitas vezes, o aspecto clínico da doença pode ser confundido com as características naturais do envelhecimento.

Frente à suspeita clínica de acromegalia, deve-se solicitar GH e IGF-1 basais. O valores de GH acima de 1 ng/mℓ com IGF-1 acima do valor de referência para idade confirmam o diagnóstico. Por outro lado, valores de GH randômico < 0,4 ng/mℓ com IGF-1 normal para idade afastam o diagnóstico de acromegalia, sem necessitar de exames adicionais.

O nível sérico de GH randômico em um indivíduo normal geralmente é < 0,2 ng/mℓ. No entanto, por ser um hormônio pulsátil, o GH pode apresentar picos e alcançar valores altos de GH como 30 ng/mℓ. Os maiores picos ocorrem à noite e na puberdade, sendo a meia-vida do GH muito curta, cerca de 20 min. Em pacientes acromegálicos, o nível sérico de GH pode variar de 0,5 até > 100 ng/mℓ (Figura 46.1).

Existem situações que elevam os valores de GH, como diabetes melito descompensado, doença hepática ou renal, anorexia nervosa, desnutrição, uso de opioides, síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids), doenças agudas e uso de estrógeno via oral. Esses valores se elevam devido à baixa ação ou à baixa produção do IGF-1, que passa a exercer um menor *feedback* negativo sobre os somatotrofos.

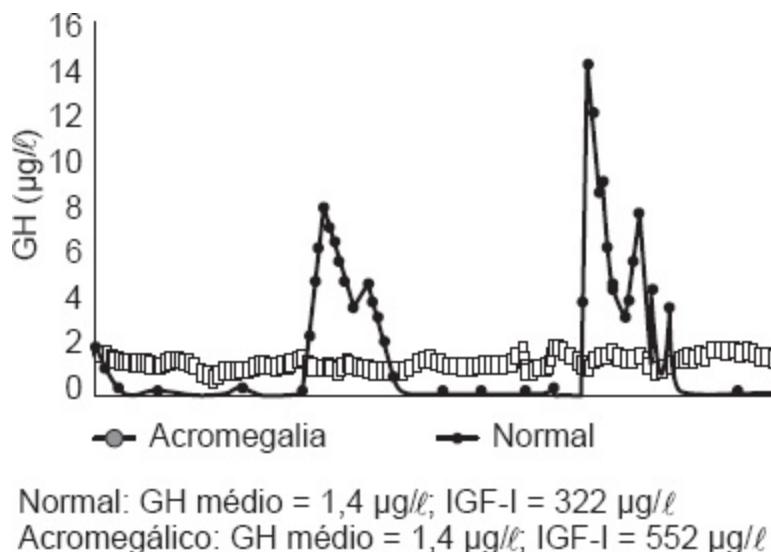



Figura 46.1 Secreção pulsátil de hormônio do crescimento (GH) em pessoas normais, com picos maiores à noite e a secreção de GH em pacientes acromegálicos.

Os valores de IGF-1 são mais estáveis do que os de GH, não são pulsáteis e são mais confiáveis e fidedignos para avaliar a atividade da doença. A meia-vida do IGF-1 é de 12 a 16 h. No entanto, existem algumas situações que podem afetar os valores séricos de IGF-1 e devem ser consideradas durante a avaliação de paciente em investigação para acromegalia:

- Causas de aumento de IGF-1: gravidez, adolescência e hipertireoidismo
- Causas de redução de IGF-1: desnutrição, cirrose ou hepatite ativa, insuficiência renal crônica, diabetes melito descompensado, hipotireoidismo, obesidade, envelhecimento, insuficiência cardíaca, Aids, moduladores seletivos do receptor de estrógeno (SERM), reposição via oral de estrógeno (a reposição transdérmica não tem primeira passagem hepática então não causa redução de IGF-1).

Nos casos de valores discordantes ou intermediários de GH e IGF-1 com dúvida diagnóstica, deve-se realizar o teste de tolerância oral à glicose com 75 g (TTOG 75 g), dosando GH nos tempos 0, 30, 60, 90 e 120 min. Esse teste é o padrão-ouro para o diagnóstico de acromegalia. Quando não há supressão do GH em nenhum dos tempos do teste para valores < 0,4 ng/mℓ, tem-se a confirmação diagnóstica de acromegalia, segundo a publicação dos Arquivos Brasileiros de Endocrinologia de 2011. Algumas referências internacionais, contudo, ainda consideram o ponto de corte de supressão de

GH < 1 ng/mℓ para exclusão diagnóstica. Lembrando que, em ambos os casos, basta haver a supressão de GH em um dos tempos para que se descarte a presença de acromegalia (Figura 46.2).

Vale lembrar que algumas situações no TTOG 75 g podem gerar resultados falsos-positivos. Ou seja, o GH não suprime para valores < 0,4 ng/mℓ, apesar de não se tratar de um paciente com acromegalia. São exemplos desses casos:

- Elevação de GH por baixa ação ou produção do IGF-1, como detalhado anteriormen nas causas de aumento de GH com redução de IGF-1
- Elevação de GH e de IGF-1, que ocorre na adolescência, na gravidez e no hipertireoidismo.

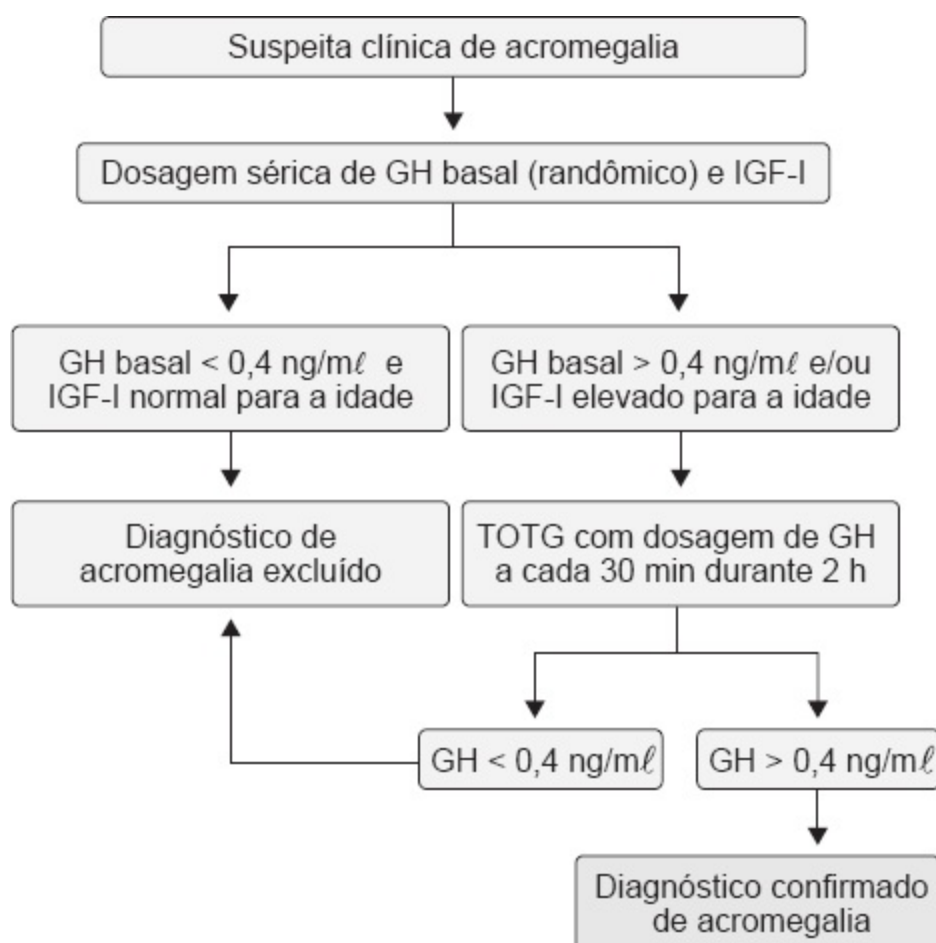



Figura 46.2 Avaliação inicial de pacientes com suspeita clínica de acromegalia.

O ensaio de GH geralmente dosa o GH de 22 kDA, que comumente corresponde a 95% do GH secretado pela hipófise. No entanto, também existe a isoforma de 20 kDA

igualmente ativa, mas não dosada habitualmente. Em alguns casos muito suspeitos de acromegalia com GH normal, pode-se tentar dosar essa isoforma de 20 kDA geralmente só realizado em ambiente de pesquisa. Nas grávidas, a maior parte do GH dosado vem da secreção placentária (GH-V). Nas não grávidas, a maior parte vem da secreção hipofisária (GH-N). Os ensaios para dosagem de GH não diferenciam o GH-V do GH-N.

O estrogênio aumenta o número de receptores de GHRH nos somatotrofos, e por isso situações que elevam a concentração sérica de estrogênio, como a gravidez, a adolescência e o uso de estrogênio exógeno causam aumento de GH. Isso também explica por que as mulheres têm valores mais elevados de GH do que os homens. Quando o estrogênio é tomado por via oral, este tem um efeito de primeira passagem hepática que reduz a síntese de IGF-1 e aumenta de maneira compensatória os valores de GH. Se o estrogênio for administrado por via subcutânea ou por outro tipo de via não oral, ele não sofre este efeito de primeira passagem hepática e com isso não altera o IGF-1.

O diagnóstico da acromegalia é bioquímico, não é clínico e nem radiológico. O Quadro 46.1 define com detalhes como se proceder para o diagnóstico da acromegalia.

Quadro 46.1 Critérios diagnósticos de acromegalia.

Confirmam o diagnóstico de acromegalia
GH > 1 ng/mℓ e IGF-1 elevado para a idade
TTOG-75g: ausência de supressão de GH para valores < 0,4 ng/mℓ em qualquer tempo
Excluem o diagnóstico de acromegalia
GH < 0,4 ng/mℓ com IGF-1 normal para a idade
GH < 0,4 ng/mℓ no TTOG-75g em qualquer tempo
GH médio das 24 h < 1 ng/mℓ (não se faz mais na prática esse exame)

Na acromegalia, além do aumento de GH e de IGF-1, tem-se também o aumento de IGFBP-3, que é uma proteína transportadora de IGF-1. Existem seis tipos de IGFBP sendo o tipo 3 o mais importante, pois carreia 85 a 90% do IGF circulante, e sua síntese é GH-dependente. No entanto, o aumento da IGFBP-3 não entra nos critério

diagnósticos da acromegalia.

Dentre os diagnósticos diferenciais de acromegalia, tem-se a fácies acromegaloide (que é um paciente cujas características fenotípicas faciais são muito semelhantes às de um paciente acromegálico, mas no qual as dosagens hormonais excluíram acromegalia). Em adolescentes, a alta estatura é um dos principais diagnósticos diferenciais desafiadores. Nesses casos, os valores de GH e de IGF-1 já podem estar naturalment elevados pela adolescência, e pode ocorrer um aumento da hipófise por hiperplasia fisiológica. No TTGO-75 g dos adolescentes, o GH pode apresentar uma elevaçã paradoxal. Nesses pacientes, deve-se avaliar a estatura-alvo familiar, a curva e a velocidade de crescimento, a radiografia de mãos e punhos para idade óssea e os valores de GH e de IGF-1 de maneira seriada para esclarecimento diagnóstico.

Exames solicitados na avaliação de pacientes com acromegalia confirmada

- Ressonância magnética (RM) de hipófise para avaliação de tumor hipofisário
- Avaliação neuro-oftalmológica completa se detectada presença de macroadenoma c extensão suprasselar próximo ao quiasma óptico
- Avaliação hormonal dos outros eixos hipofisários: prolactina, estrogênio/progester ou testosterona, LH, FSH, globulina ligadora do hormônio sexual (SHBG), cortis basal às 8 h da manhã, ACTH, teste da cortrosina se houver dúvida diagnóstic sobre presença ou não de insuficiência adrenal, TSH, T4 livre. Lembrar que o G causa redução dos valores séricos de SHBG
- Cálcio total e iônico; se elevado, solicitar PTH para pesquisar NEM-1
- Polissonografia para avaliar SAOS
- Ultrassonografia (USG) de tireoide para investigar nódulos tireoidianos
- Eletrocardiograma (ECG) e ecocardiograma transtorácico para pesquisar cardiopat
- USG de abdome para examinar visceromegalias
- Densitometria mineral óssea (DMO) se houver hipogonadismo e/ou suspeita d osteoporose. DMO e radiografia de coluna lombar e torácica a cada 2 a 3 anos, s houver osteoporose/osteopenia
- Colonoscopia para analisar presença de pólipos colônicos (principalmente na

presença de *skin tags*)

- Nas mulheres, mamografia, colpocitologia oncótica, avaliação ginecológica anual de rotina
- Nos homens, avaliação urológica e antígeno prostático específico (PSA) – controverso.

Tratamento

■ Cirurgia

É o tratamento padrão-ouro, sendo a primeira escolha na grande maioria dos casos. Quando se tem um macroadenoma muito invasivo sem chance de cura por meio da cirurgia e sem urgência para operar (sem acometimento visual), o tratamento cirúrgico pode não ser a primeira escolha. Nesses casos, pode-se primeiramente iniciar o tratamento clínico na tentativa de redução do tamanho tumoral para realizar posteriormente uma cirurgia com maior chance de obtenção de controle da doença. Nos casos de alto risco cirúrgico ou quando o paciente não desejar tratamento cirúrgico, essa não deve ser a primeira escolha. Nos demais casos, se as condições clínicas permitirem, todos terão indicação de tratamento cirúrgico como primeira linha de tratamento da acromegalia.

Nos tumores muito grandes, opta-se pela cirurgia *debulking* na tentativa de retirar o máximo de tumor possível. Quando se consegue reduzir em 75% o tamanho tumoral, pode-se melhorar muito a resposta ao tratamento clínico subsequente.

O tratamento cirúrgico pode ser transesfenoidal (CTS) ou transcraniano, conforme o tamanho, a localização tumoral e a experiência da equipe. Quanto maior o tamanho e a invasividade do tumor, menor a chance de cura. Estudos evidenciaram após a cirurgia uma remissão hormonal de 67 a 95% em microadenomas, mas somente 47 a 68% em macroadenomas, utilizando o critério de remissão com TTGO-75 g GH < 1 ng/mℓ (critério antigo). Resultados semelhantes foram obtidos com o novo critério de GH < 0,4 ng/mℓ. Desses pacientes, 0,4 a 6% precisarão de reoperação futura por recidiva tumoral.

Os riscos da cirurgia são: diabetes insípido (geralmente transitório), fístula liquórica, meningite, hemorragias e disfunção de algum eixo hipofisário que estava

preservado previamente. A mortalidade é muito baixa.

■ Análogos de somatostatina

Os análogos de somatostatina são a primeira escolha entre os tratamentos farmacológicos disponíveis para acromegalia. Ligam-se aos receptores SSTR2 dos somatotrofos, ativam a proteína G inibitória e, com isso, reduzem adenosina monofosfato cíclico (cAMP) e a secreção de GH. Promovem controle bioquímico em 65% dos casos e também podem causar redução da massa tumoral. Agem melhor nos adenomas densamente granulados (que são a maioria).

Os efeitos adversos descritos são: colelitíase, náuseas, diarreia, intolerância gastrintestinal, bradicardia sinusal, arritmias e piora inicial do diabetes melito, devido à ativação do SSTR2 e SSTR5 nas células beta, que inibem a secreção pancreática de insulina. Além disso, há redução da atividade do citocromo P450 hepático.

Tem-se indicado tratamento com análogos de somatostatina em pacientes acromegálicos recém-diagnosticados por 3 a 6 meses antes da intervenção cirúrgica. Dois estudos randomizados mostraram um percentual de remissão de 24 a 42% nos pacientes que fizeram tratamento prévio com análogos de somatostatina, comparados à remissão de 10 a 23% no grupo placebo, porém sem significância estatística. Conduta ainda controversa, porém muitos serviços a têm indicado.

No tratamento primário com análogos de somatostatina, a remissão encontra-se por volta de 34 a 44%, com redução do tamanho tumoral (> 20%) em 75% dos casos, porém com valores inferiores aos encontrados no tratamento cirúrgico. A resposta bioquímica é melhor em tumores menores e com valores de IGF-1 mais baixos.

Os análogos de somatostatina têm sido usados como tratamento adjuvante pós-ressecção cirúrgica e/ou radioterapia, chamada de tratamento secundário. São eles:

- Octreotida: se liga principalmente ao receptor SSTR2, que geralmente é o mais presente nos adenomas somatotróficos. As apresentações comerciais são:
  - Sandostatin® 150 a 1.500 µg/dia subcutâneo ou intravenoso (IV). Frasco-ampola de 50, 100 ou 500 µg. Com a dose dividida em 8/8 h, obtém-se o controle mais rápido da doença. O teste agudo do Sandostatin é realizado para predizer a resposta ao tratamento medicamentoso. Administra-se 50 µg de Sandostatin® IV, depois dosa-se o GH a cada 1 h por 6 h. Se há uma queda importante do GH

entre 50% e 75% do valor basal, conforme os diferentes valores de referência, significa que o paciente apresenta grandes chances de responder ao tratamento medicamentoso
  - Sandostatin® LAR 10 a 40 mg intramuscular (IM) a cada 4 semanas. É a melhor posologia, porém leva mais tempo para se atingir o controle. Frascos-ampola de 10, 20 e 30 mg. O serviço de endocrinologia do HC-FMUSP tem iniciado octreotida LAR 20 mg a cada 28 dias para os pacientes e, após um período mínimo de 3 meses, realiza a avaliação dos valores de IGF-1 e GH com aumento da dose para 30 mg, em caso de ausência de controle, ou redução para 10 mg, em caso de controle hormonal
- Lanreotide: liga-se, principalmente, aos receptores SSTR2. As apresentações comerciais são:
  - Somatulin® SR 30 a 60 mg IM, a cada 1 a 2 semanas
  - Somatulin® autogel 60 a 90 a 120 mg SC, de 4 em 4 semanas
- Pasireotide (SOM-230): liga-se principalmente aos receptores SSTR5, e em menor afinidade aos subtipos 1, 2 e 3. Não se liga ao subtipo 4 (ainda não se sabe a função do subtipo 4 no nosso corpo). Tem mostrado respostas ruins para o tratamento de acromegalia, já que os somatotrofinomas são mais ricos em receptores do tipo SSTR2, mas essa medicação vem sendo usada com resposta um pouco mais satisfatória em tumores mais ricos em receptores do tipo SSTR5, como os corticotrofinomas (doença de Cushing) e os prolactinomas.

Agonistas dopaminérgicos

Ligam-se aos receptores D2, que podem estar presentes em adenomas somatotróficos. É um tratamento medicamentoso de segunda linha para acromegalia. Têm melhor resposta nos adenomas cossecretores de GH e PRL e com valores menos elevados de IGF-1. Estudos mostraram normalização de IGF-1 em 34 a 40% dos casos em monoterapia. Os efeitos colaterais são intolerância gastrintestinal, congestão nasal, hipotensão, cefaleia e valvulopatia (disfunção tricúspide com altas doses da medicação).

São indicados em pacientes que não alcançam o controle bioquímico adequado com doses máximas dos análogos de somatostatina. A associação de agonistas dopaminérgicos com AS tem demonstrado normalização de IGF-1 em 52% dos casos com redução tumoral em 35%.

Como tratamento primário, os agonistas dopaminérgicos são indicados em pacientes sem condição cirúrgica ou visando a melhorar o perfil hormonal antes da cirurgia em pacientes com GH < 0,5 ng/dℓ. Também são usados em pacientes pós-cirurgia com baixos valores de GH.

- Bromocriptina (Parlodel®) 2,5 a 20 mg/dia via oral (VO) dividida em 1 a 2 tomadas ao dia. Estudos demonstraram normalização do GH em < 15% dos casos. Comprimidos de 2,5 ou 5 mg
- Cabergolina (Dostinex®) 0,5 a 3,5 mg/semana VO. Normaliza GH em 30% dos casos sendo mais bem tolerada do que a bromocriptina, além de ter maior afinidade aos receptores D2. Comprimidos de 0,5 mg. No serviço de endocrinologia do HC-FMUSP, inicia-se com 0,5 mg de cabergolina 2 vezes/semana. Após 3 meses, na ausência de controle hormonal progride-se para 0,5 mg/dia.

Trabalhos com pacientes parkinsonianos em uso de cabergolina em doses > 3 mg/dia mostraram aumento na incidência de valvulopatia tricúspide. Por esse motivo, recomenda-se realizar um ecocardiograma nos pacientes em uso de cabergolina antes do tratamento e manter seguimento valvar posterior, apesar de se usar doses muito menores do que 3 mg/dia para o tratamento de somatotrofinomas.

Antagonista do receptor de hormônio do crescimento (pegvisomanto)

É um análogo peguilado do GH que atua como antagonista do receptor de GH, causando queda do IGF-1, mas mantém ou até eleva o nível sérico de GH. É muito potente para reduzir o valor do IGF-1 (em 3 meses de tratamento, normaliza o IGF-1 em 89 a 97% dos casos).

Apesar de, na maioria dos casos, o tamanho do tumor não se alterar, há relatos de aumento no volume tumoral com uso da medicação. Pode ainda causar toxicidade hepática dose-dependente, por isso deve-se monitorar as transaminases e lipodistrofias nos locais de aplicação. Tem-se visto melhora do diabetes melito, devido à redução do IGF-1.

- Pegvisomanto (Somavert®) 10 a 80 mg 1 vez/dia SC. Frasco-ampola de 10, 15 e 20 mg. Inicia-se com dose mínima, faz-se a reavaliação hormonal a cada 4 a 6 semanas até a normalização do IGF-1. Não se deve seguir por dosagem de GH. Evita-se o

uso em tumores muito grandes. O seguimento é com RM de 6 em 6 meses no primeiro ano, podendo depois ser anual. Aprovado apenas para tratamento combinado ou em refratariedade a outras medicações.

A Tabela 46.1 traz um resumo sobre os principais tipos de medicamentos disponíveis atualmente para o tratamento clínico da acromegalia.

Clomifeno

O clomifeno tem sido considerado como opção de tratamento em pacientes do sexo masculino que não obtiveram o controle da acromegalia com as opções terapêuticas atualmente disponíveis. Essa opção de tratamento apresenta um considerável custo-benefício. Além disso, pacientes com hipogonadismo central associado podem obter uma elevação nos valores de testosterona.

Radioterapia

A radioterapia (RT) tem sido recomendada nos pacientes em que a acromegalia permanece em atividade após tratamento cirúrgico e medicamentoso prévios, principalmente se forem portadores de tumor com comportamento agressivo.

As desvantagens são o risco de pan-hipopituitarismo e a resposta lenta e gradual, demorando até 20 anos para o controle. A principal vantagem da RT é prevenir o crescimento adicional do tumor. Existem relatos, entretanto, de maior risco de um segundo tumor primário cerebral, aumento de eventos cerebrovasculares e disfunção cognitiva posterior.

Tabela 46.1 Medicamentos disponíveis para tratamento de acromegálicos.

Classe	Substância (nome comercial) – Apresentação	Dose e via de administração	Indicações	Efeitos colaterais
	OCT-LAR (Sandostatin® LAR) – FA 10, 20 e 30	10 a 30 mg IM profunda (região glútea) em intervalos		Alterações gastrintestinais (desconforto abdominal,

	mg	de 4 semanas		flatulência e aumento do trânsito intestinal), litíase biliar, queda transitória de pelos, bradicardia sinusal e alterações do metabolismo da glicose
Análogos da somatostatina	LAN Autogel (Somatuline autogel) – FA 60, 90 e 120 mg	90 e 120 mg subcutâneo profunda (região glútea) em intervalos de 4 semanas	Terapia adjuvante à cirurgia ou tratamento primário naqueles com baixa chance de cura cirúrgica	
Agonista dopaminérgico	CAB (Dostinex®) – comprimido de 0,5 mg	1,5 a 3,5 mg VO por semana	Como terapia primária em pacientes com cossecreção GH/PRL e valores muito elevados de PRL; monoterapia adjuvante à cirurgia em pacientes com valores pouco elevados de GH e IGF-1 e/ou cossecreção GH/PRL; terapia combinada com SA em casos de resistência aos AS, independentemente	Náuseas, cefaleia, hipotensão postural, constipação intestinal e xerostomia, doença valvar cardíaca(?)

			do *status* da PRL	
Agonista do receptor do GH	PEG-V (Somavert®) – FA 10, 15 e 20 mg	10 a 30 mg SC por dia	Pacientes resistentes (monoterapia ou combinado aos AS) ou intolerantes aos AS (monoterapia)	Elevação de transaminases e lipo-hipertrofia nos locais de aplicação, aumento do volume tumoral(?)

Adaptada de Vilar, 2013.

Alguns grupos sugerem que o tratamento clínico deva ser suspenso 4 semanas antes da RT, para que as células retornem ao alto metabolismo e captem melhor a radiação, porém isso é controverso entre os grupos.

Na RT convencional ou fracionada, usam-se doses menores, de 1,8 a 2 cGy/dia, em 5 dias por semana, por 5 a 7 semanas, até dose máxima acumulada de 40 a 50 cGy. A radiocirurgia estereotáxica é feita em dose única, alta e focada no local específico do tumor. Sua limitação é que o tumor não pode estar muito próximo do quiasma óptico, pois as fibras ópticas são radiossensíveis.

Em um estudo de seguimento de 10 anos após RT fracionada, foi visto 80 a 90% de controle de crescimento tumoral, 50 a 60% de normalização de GH e IGF-1 e 60% de hipopituitarismo. Quando avaliada por 5 anos a radiocirurgia estereotáxica, houve 88 a 97% de controle de crescimento tumoral, 30 a 60% de remissão bioquímica e 20 a 40% de hipopituitarismo.

A Figura 46.3 resume como deve ser o manuseio terapêutico do paciente com diagnóstico de acromegalia.

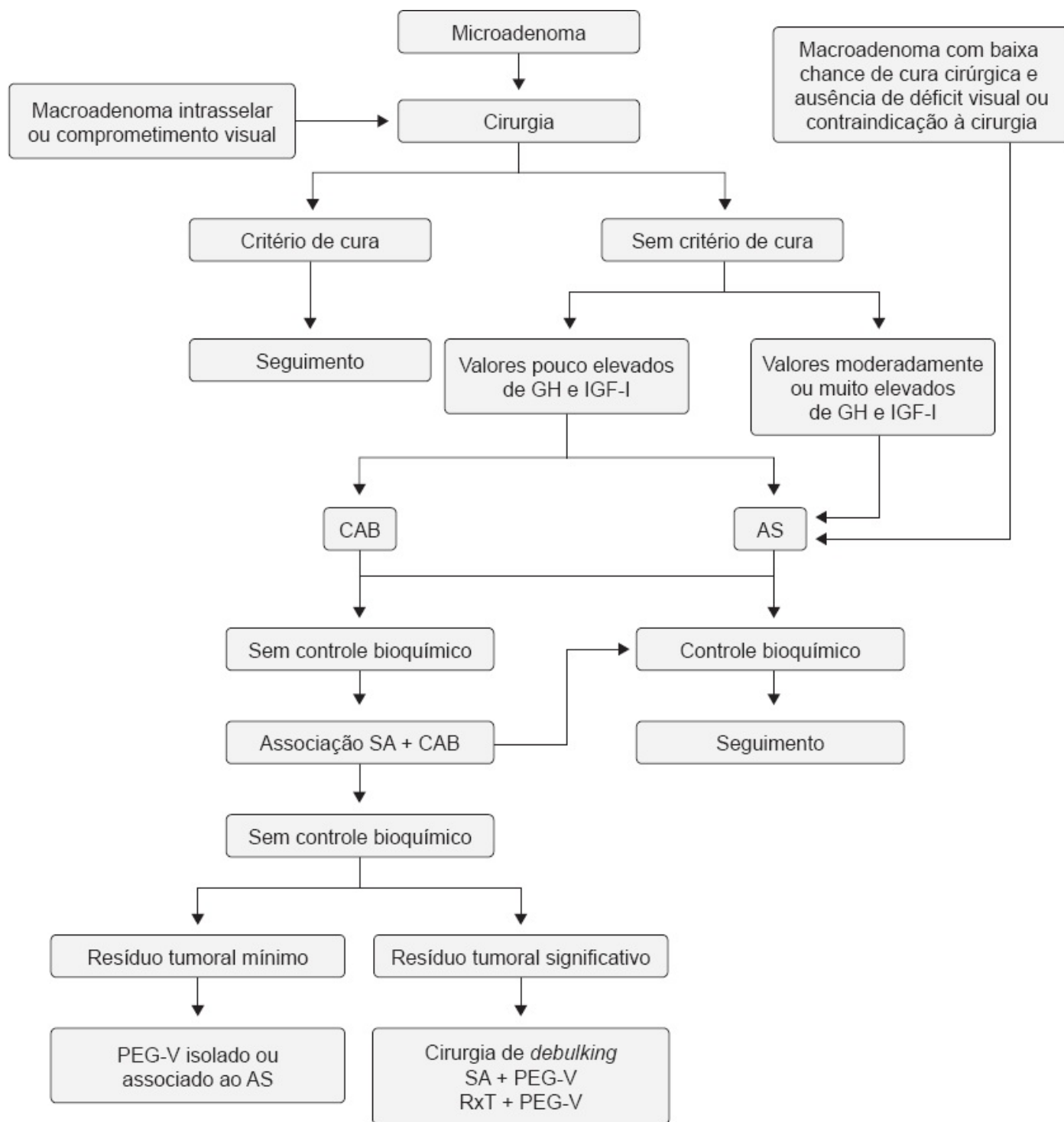



Figura 46.3 Manuseio da acromegalia. AS = análogos da somatostatina; CAE = cabergolina; PEG-V = pegvisomanto; PRL = prolactina; RxT = radioterapia Adaptada de Vilar, 2013.

Seguimento e controle de cura

Deve-se avaliar nova RM em 3 meses de pós-operatório, para verificar se há tumor residual. Antes disso, ocorrem muitos artefatos por restos de tecidos, sangramentos ou secreções. O TTGO-75 g deve ser também repetido após 3 meses da cirurgia.

Já a avaliação de outros eixos hormonais deve ser feita precocemente, pois alguns casos podem complicar com piora de algum eixo hipofisário e repetida posteriormente, visto que pode aparecer deficiência hormonal em até 6 meses após a cirurgia. Os critérios de cura bioquímicos aceitos atualmente para o paciente tratado para acromegalia são:

- GH randômico < 0,4 ng/dℓ (cai rapidamente, já na primeira hora de pós-operatório)
- IGF-1 normal após 1 a 3 meses de pós-operatório (leva um tempo maior para cair)
- TTGO-75 g com supressão do GH para < 0,4 ng/dℓ.

Enquanto não se atinge a remissão, sugere-se fazer controle bioquímico trimestral. Após o controle da doença, fazer controle bioquímico anual. Lembrar sempre de pedir os exames para rastreio de dano aos órgãos-alvo já descrito anteriormente.

Prognóstico

A mortalidade dos acromegálicos é 2 a 3 vezes maior que a população geral, e a expectativa de vida é 10 anos menor. As principais causas de mortalidade são doenças cerebrovasculares, cardiovasculares (60% dos casos) e respiratórias. Também há aumento no número de neoplasias. O hipogonadismo, quando presente, pode melhorar em até 30% dos casos com o tratamento. Os fatores que estão associados a maior mortalidade são valores de GH e de IGF-1, idade avançada, tempo de sintomas e HAS.

Sugestões de leitura

Faje A, Barkan A. Basal, but not pulsatile, growth hormone secretion determines the ambient circulating levels of insulin-like growth factor-I. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010, 95(5):2.

Jane Jr JA, Starke MR, Elzoghby MA et al. Endoscopic transesphenoidal surgery for acromegaly: remission using modern criteria, complications, and predictor of outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(9):2732-40.

Melmed S. Anterior pituitary. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams textbook of endocrinology.* 12.ed. Philadelphia: Saunders, 2011.

Melmed S. Medical progress: acromegaly. *N Engl Med.* 2006; 355(24):2558-73.

Melmed S, Casanueva FF, Cavagnini F, Chanson P, Frohman L, Grossman A et al. Acromegaly Treatment Consensu Workshop Participants. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(9):4054-8.

Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, et al. Guidelines for acromegaly management: an update.*J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1509-17.

Minniti G, Scaringi C, Enrici RM. Radiation techniques for acromegaly. *Radiat Oncol.* 2011;6:167.

Salgado LR. *Hipófise: glândula fundamental em endocrinologia.* São Paulo: Atheneu, 2013. p. 2-52.

Taboada GF, Van Haute FR, Correa LL, Casini AF, Gadelha MR. Etiologic aspects and management of acromegal *Arq Bras Endocrino Metabol.* 2005;49(5):626-40.

Vieira Neto L, Abucham J, Araujo LA et al. Recommendations of Neuroendocrinology Department from Brazilia Society of Endocrinology and Metabolism for diagnosis and treatment of acromegaly in Brazil.*Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2011;55-62.

Vilar L. *Endocrinologia clínica.* 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. Acromegalia: Visão geral e tratamento da acromegalia.

47

Hiperprolactinemia

Introdução

A prolactina (PRL) é secretada não apenas pelos lactotrofos hipofisários, mas também, em menor quantidade, por outras células do organismo, como sistema nervoso central (SNC), placenta, útero, glândulas mamárias e sistema imunológico. A secreção tem um componente pulsátil com variações durante o dia e um componente circadiano com maior secreção durante o sono REM (*rapid eye movement*).

A síntese e/ou liberação de prolactina é estimulada por diversos fatores, chamados fatores liberadores de prolactina (PRF), entre eles: serotonina, norepinefrina, epinefrina, hormônio liberador de tireotrofina (TRH), estrógeno, ocitocina, peptídio vasoativo intestinal (VIP), galanina, hipoglicemia, arginina, corticoides etc. Os estímulos mecânicos, como sucção mamária, cirurgia torácica e herpes-zóster torácico, causam aumento de serotonina e, como consequência, também da prolactina. No entanto, a principal via regulatória da secreção da prolactina será sua inibição pelos fatores de inibição da prolactina (PIF), dentre os quais o mais importante é a dopamina, que é o principal agente regulatório da secreção de prolactina, exercendo um tônus inibitório basal. Outros exemplos de PIF são a histamina, a somatostatina e o ácido gama-aminobutírico (GABA).

A Figura 47.1 mostra os fatores mais importantes na regulação da secreção de prolactina pela adeno-hipófise.

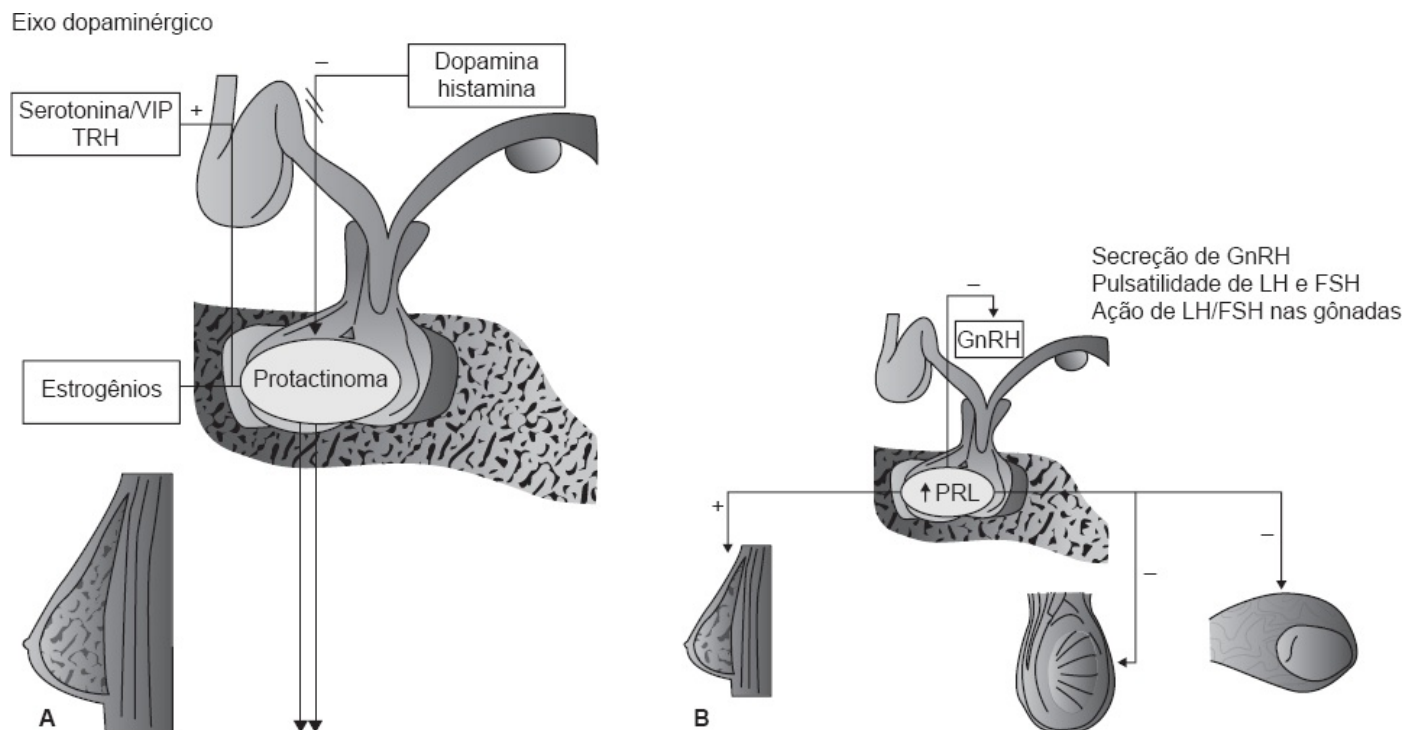



Figura 47.1 A. Regulação do eixo lactotrófico. **B.** Valores elevados de PRL inibem a secreção pulsátil de GnRH, provocando a diminuição da secreção de LH e FSH, inibindo o eixo gonadotrófico.

A PRL apresenta-se em três principais formas moleculares, conforme mostrado na Figura 47.2:

- Monomérica (mPRL) com 23 kDA: representa 85 a 90% da prolactina [1 kDa maior que a molécula tradicional de hormônio do crescimento (GH)]
- Dimérica com 50 kDA: corresponde a 5 a 10% da prolactina (conhecida como *big* prolactina – bPRL)
- Polimérica com 150 a 170 kDA: representa aproximadamente 5% da prolactina (conhecida como *big big* PRL – bbPRL).

Hiperprolactinemia

A hiperprolactinemia é definida pelos valores de PRL maiores que os valores de referência para o laboratório: > 15 ng/mℓ em mulheres e > 10 ng/mℓ em homens no laboratório central no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). As causas de hiperprolactinemia podem ser:

- Fisiológicas: gestação, amamentação, estresse, exercício físico, refeição, estímulo mamário, estímulo de parede torácica, período neonatal e macroprolactinemia
- Farmacológicas:
  - Medicamentos que aumentam a transcrição do gene da prolactina: estrógeno
  - Medicamentos que aumentam a liberação de PRL: antipsicóticos, antidepressivo (inibidores da recaptação de serotonina, inibidores da monoamina oxidase, tricíclicos), anti-histamínicos, cocaína, anfetaminas, benzodiazepínicos
  - Medicamentos que bloqueiam receptores dopaminérgicos: metoclopramida, domperidona, ranitidina, haloperidol, clorpromazina
  - Medicamentos que causam depleção de dopamina: reserpina, metildopa

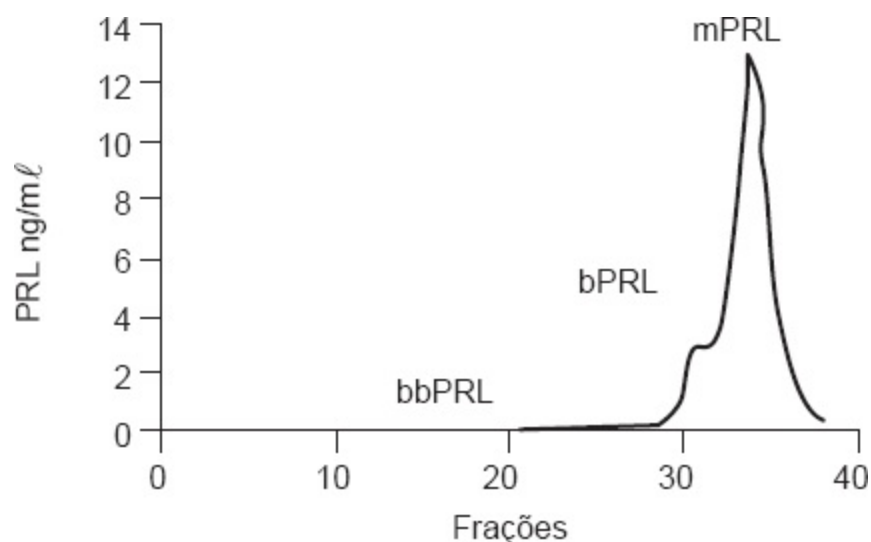



Figura 47.2 Concentração de prolactina monomérica, dimérica e polimérica.

  - Drogas que causam redução da síntese central de dopamina: verapamil, opioides (morfina, p. ex.), heroína
  - Medicamentos de mecanismo não conhecido: inibidores de protease.

Nos casos de suspeita de hiperprolactinemia farmacológica, recomenda-se suspender o medicamento no mínimo 2 semanas (idealmente 1 mês) e repetir a dosagem de prolactina após esse período. Se o medicamento não puder ser suspenso, deve-se realizar um método de imagem para descartar prolactinoma.

Entre os antipsicóticos, os típicos (clorpromazina, haloperidol) causam elevação de prolactina em mais de 50% dos pacientes, enquanto os atípicos causam

hiperprolactinemia com menor frequência. Entre os atípicos, deve-se preferir os que não apresentam efeitos nos níveis de PRL, como aripiprazol, ziprasidona e clozapina. Em relação aos antidepressivos, os que menos elevam os níveis de PRL são a bupropiona, a venlafaxina e a nortriptilina.

- Patológicas:
  - Distúrbios endocrinológicos:
    - 40% dos hipotireoidismos primários têm prolactina elevada, devido ao efeit do TRH funcionando com PRF
    - 30% dos pacientes com síndrome do ovário policístico (SOP) apresentam hiperprolactinemia
    - Doença de Addison, pois o ACTH estimula a prolactina
  - Doenças não endocrinológicas:
    - Insuficiência renal crônica (IRC)
    - Insuficiência hepática
    - Lúpus eritematoso sistêmico (LES)
    - Anorexia nervosa
    - Epilepsia (pós-crise convulsiva)
  - Doenças hipotalâmicas e de haste hipofisária:
    - Tumores: meningiomas, craniofaringiomas, germinomas
    - Doenças infecciosas, como a tuberculose
    - Doenças inflamatórias: granulomatose de Wegener, sarcoidose
    - Traumatismo craniano (TCE) ou secção de haste
  - Doenças hipofisárias:
    - Prolactinomas
    - Tumores cossecretores de PRL/GH
    - Tumores ou metástases com compressão de haste hipotálamo-hipofisária
    - Sela vazia
    - Hipofisite
    - Aneurisma
  - Cirurgia torácica ou mamária, trauma torácico (estímulo do nervo intercostal)
  - Pós-operatório e radioterapia.

A hiperprolactinemia por desconexão da haste hipotálamo-hipofisária causa redução da chegada de dopamina na circulação que irriga a hipófise, com isso diminui o tônus inibitório e, consequentemente, aumenta a liberação de prolactina. Nesses casos, o teste da cabergolina pode ser útil, pois após meio comprimido de cabergolina (0,25 mg), ocorre queda abrupta da PRL (dosada 7 dias após o medicamento) para valores geralmente menores que 9 ng/mℓ nos casos de desconexão de haste (são muito sensíveis a baixas doses de cabergolina), enquanto nos casos de produção aumentada de PRL por um tumor, esta queda não é tão importante. Todavia, esse ponto de corte ainda não está totalmente bem estabelecido pelos estudos.

Os valores de prolactina entre 20 e 200 ng/mℓ podem ser causados por qualquer etiologia. Já os valores acima de 200 ng/mℓ normalmente são em decorrência de macroprolactinomas. Existe correlação entre os valores de prolactina e o tamanho tumoral, de modo que tumores > 1 cm com prolactina menor que 200 ng/mℓ geralmente não se tratam de macroprolactinomas, pois, nesses casos, a prolactina costuma ser > 200 ng/mℓ. Deve-se pensar em três outras possibilidades para esses casos: tumor cossecretor (habitualmente produtores de GH e PRL), tumor não funcionante com desconexão de haste ou macroprolactinomas apresentando efeito gancho.

O *efeito gancho* é uma situação na qual o paciente possui valores de PRL muito elevados, geralmente acima de 2.000 ng/mℓ, mas o teste por ensaio imunorradiométrico mostra valores falsamente baixos. Isso ocorre porque neste tipo de ensaio há dois anticorpos (Ac) contra o antígeno (PRL), que fazem um complexo-sanduíche (Ac-PRL-Ac), sendo que um Ac se liga de um lado e o outro no lado oposto da molécula de prolactina.

O primeiro anticorpo fica em uma fase sólida sobre a superfície do recipiente e é chamado anticorpo de captura. A PRL se liga nesses Ac de captura e, após esse evento, adiciona-se um líquido contendo o segundo anticorpo, o sinalizador, que irá se ligar às moléculas de PRL já fixadas na fase sólida ligadas ao Ac de captura. Em seguida, lava-se o recipiente, despreza-se toda a parte líquida e faz-se a leitura mensurando a quantidade de Ac sinalizadores que permaneceram após a lavagem.

Na presença de quantidades extremamente elevadas de PRL, muitas moléculas de prolactina ficam ainda na fase líquida, pois os Ac de captura da fase sólida ficam todos rapidamente saturados. Quando adiciona-se o Ac de leitura, muitos vão se ligar às

moléculas de prolactina da fase líquida que não estão ligadas ao anticorpo de captura, pois não conseguiram chegar até eles, que estão todos saturados. Dessa maneira, não se formam tantos sanduíches Ac captura-PRL-Ac sinalizador, que são as moléculas lidas pelo método. Quando se lava o recipiente, despreza-se todos os Ac de leitura que estavam ligados a moléculas de PRL solúveis, e a leitora só vai contabilizar aqueles que formaram os complexos sanduíche com as PRL. Consequentemente, tem-se um resultado muito subestimado do valor real da prolactina. O efeito gancho está ilustrado na Figura 47.3.

Para resolver este problema, deve-se diluir um pouco a amostra (1:100) e repetir o teste. Nesse caso, após a diluição, a concentração de prolactina cai o suficiente para que os dois anticorpos possam se ligar no mesmo antígeno (a PRL) e formar o complexo sanduíche. Dessa maneira, é detectada uma concentração bem maior de PRL.

Deve-se suspeitar de efeito gancho em situações em que se tem um macroadenoma hipofisário com suspeita de prolactinoma, principalmente se maiores de 3 cm, porém com os valores de prolactina pouco elevados (< 200 ng/mℓ), não compatíveis com o tamanho tumoral.

A *macroprolactina* é uma molécula de PRL ligada a uma imunoglobulina (geralmente IgG). Esta ligação faz com que a prolactina perca sua atividade biológica. A molécula de macroprolactina não é filtrada pelos rins, devido ao seu grande tamanho molecular, de modo que ela passa a se acumular no sangue, gerando dosagens séricas de PRL aumentadas, mas sem quadro clínico compatível com hiperprolactinemia, uma vez que a macroprolactina é biologicamente inativa. Em média, a macroprolactinemia corresponde a 20 a 25% dos casos de hiperprolactinemia. Não necessita de realização de exame de imagem e não é recomendado tratamento com agonista dopaminérgico. Para o diagnóstico de macroprolactinemia, faz-se o teste da precipitação com polietilenoglicol (Figura 47.4). Nesse teste, é feita a determinação habitual de PRL e logo após adiciona-se o PEG, que causa precipitação de toda a macroprolactina. Em seguida, dosa-se novamente a prolactina, porém agora apenas no sobrenadante, que contém apenas a PRL monomérica circulante. De acordo com a quantidade de recuperação de prolactina no sobrenadante, pode-se presumir se a causa da hiperprolactinemia é por macroprolactina ou não. Interpretação do teste:

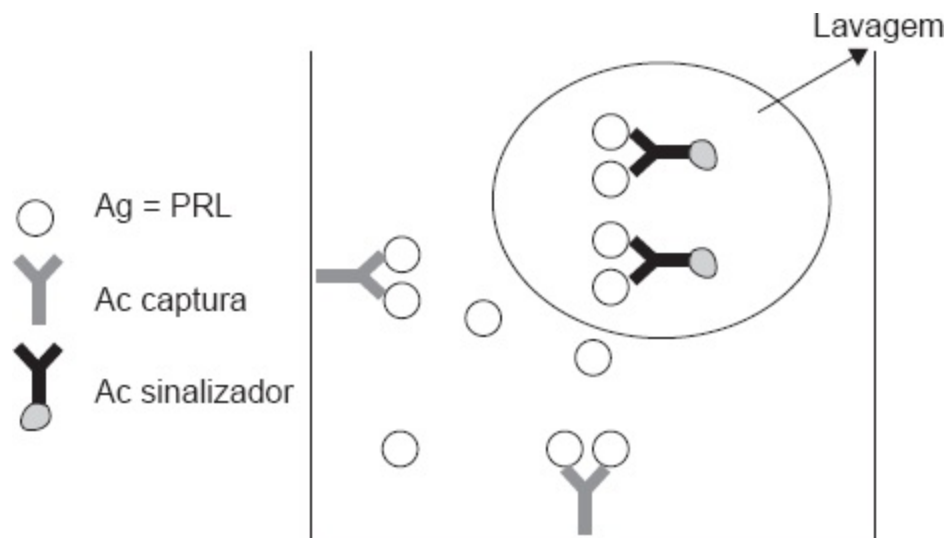



Figura 47.3 Demonstração do efeito gancho nos testes laboratoriais.

- Recuperação ≥ 65%: exclui macroprolactinemia
- Recuperação ≤ 30%: confirma macroprolactinemia
- Recuperação entre 30 e 65%: zona cinzenta, fazer cromatografia (padrão-ouro) para confirmar.

A cromatografia é o teste padrão-ouro na pesquisa de macroprolactinemia. Nesse teste, a prolactina corre em um gel e, conforme o seu peso molecular, percorre um caminho maior ou menor. Por esse método, consegue-se mensurar exatamente cada uma das formas de prolactina circulante, avaliando se há grande quantidade de macroprolactinemia ou não.

Epidemiologia dos prolactinomas

Os prolactinomas são os tumores hipofisários mais comuns (por volta de 50% do total). A sua prevalência é de 100 para 1 milhão de pessoas e sua incidência é maior em mulheres entre 20 e 50 anos (na menacme). Em relação ao gênero, a cada 10 mulheres acometidas há 1 homem acometido (após a menopausa, a proporção se torna 1:1).

Nos homens, é mais comum o macroprolactinoma, e nas mulheres, microprolactinoma. Esses tumores são raros na infância e, se presentes, é preciso lembrar da possibilidade de se tratar de um paciente com a síndrome de McCune-Albright, que aumenta o risco de tumores hipofisários. O prolactinoma é a manifestação

hipofisária mais comum nos pacientes com neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (22%) e, nesses casos, é mais comum a presença de macroprolactinomas agressivos e de difícil cura.

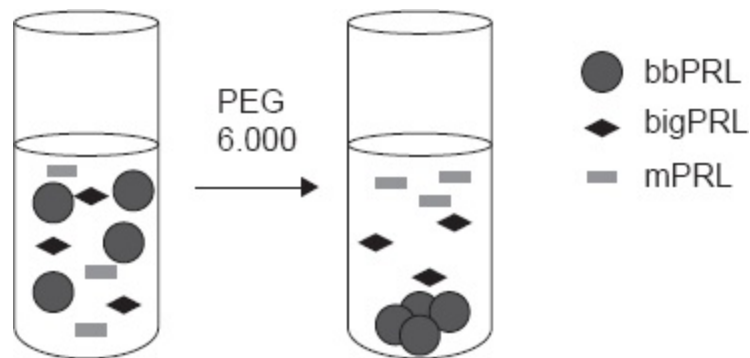



Figura 47.4 Avaliação da macroprolactina com precipitação por PEG.

Quadro clínico da hiperprolactinemia

- Hipogonadismo hipogonadotrófico: ocorre redução da secreção de GnRH con diminuição da pulsatilidade de hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH) e inibição da esteroidogênese gonadal, com queda do estrogênic nas mulheres e da testosterona nos homens
- Irregularidade menstrual: oligomenorreia, amenorreia, ciclos anovulatórios
- Redução de libido, impotência, oligospermia
- Infertilidade
- Galactorreia em 30 a 80% das mulheres, rara nos homens
- Ginecomastia
- Osteoporose: acometimento principalmente de coluna lombar, pelo hipogonadismo
- Sintomas compressivos, se houver macroadenoma: alterações visuais, cefaleia, hipopituitarismo
- Resistência à insulina por alterações enzimáticas induzidas pela hiperprolactinemia
- Progressão ou piora de doenças autoimunes.

Diagnóstico da hiperprolactinemia

Para o diagnóstico da causa de hiperprolactinemia, deve-se:

1. Confirmar a hiperprolactinemia (repetir a dosagem de PRL).
2. Excluir a causa medicamentosa.
3. Excluir a gravidez em mulheres em idade fértil.
4. Excluir outras causas secundárias: hormônio tireoestimulante (TSH, hipotireoidismo função renal (insuficiência renal) e hepática (insuficiência hepática).
5. Se houver hiperprolactinemia sem quadro clínico, excluir macroprolactinemia. Solicitar pesquisa de macroprolactina com precipitação com PEG ou com cromatografia em gel.
6. Se forem excluídas todas as causas anteriores, solicita-se uma ressonância magnética (RM) de hipófise.
7. Deve-se investigar as consequências da hiperprolactinemia: dosam-se LH, FSH testosterona ou estrógeno, densitometria mineral óssea (DMO), se houver hipogonadismo.
8. Se houver macroadenoma hipofisário, testar outros eixos hormonais hipofisários e campimetria visual, se o tumor estiver próximo ao quiasma em caso de macroprolactinoma.

A Figura 47.5 resume o algoritmo diagnóstico que deve ser realizado em paciente com diagnóstico de hiperprolactinemia.

Indicação de tratamento para os prolactinomas

Nos casos de macroprolactinomas, todos os pacientes devem ser tratados, pelo risco de crescimento tumoral. Nos casos de microprolactinomas, tratar apenas os casos de hipogonadismo (prevenção de osteoporose), infertilidade, queixas sexuais e alterações no desenvolvimento puberal, ou se houver galactorreia que incomode o paciente.

As pacientes com microprolactinomas na menacme que estejam menstruando regularmente, sem queixas de hipogonadismo e com galactorreia tolerável, não precisam ser obrigatoriamente tratadas e podem apenas fazer seguimento clínico, visto que a chance de crescimento dos microprolactinomas é muito baixa.

As pacientes com microprolactinomas na pós-menopausa, que também já estariam em hipogonadismo de qualquer maneira, não precisam ser tratadas e podem ser só acompanhadas clinicamente. Até porque, após a menopausa, a tendência é ocorrer a

redução progressiva da prolactina e do tamanho tumoral, pelas quedas dos níveis de estrogênio, que é um importante estimulador dos lactotrofos.

Tratamento dos prolactinomas

Os objetivos do tratamento são a normalização dos níveis de PRL, para corrigir c hipogonadismo e preservar fertilidade e libido, bem como melhorar sintomas relacionados ao efeito de massa (cefaleia, alteração visual e hipopituitarismo) em macroprolactinomas com a redução do tamanho tumoral.

Tratamento medicamentoso

Agonistas dopaminérgicos

Os agonistas dopaminérgicos se ligam aos receptores de dopamina do subtipo 2 (D2), inibindo a secreção dos lactotrofos e causando a redução do tamanho do tumor. Existem cinco subtipos de receptores dopaminérgicos, de D1 até D5. Os receptores D1 sãc ativadores, enquanto os receptores D2 são inibidores da adenilato ciclase. Os agonistas dopaminérgicos são o tratamento de primeira escolha dos prolactinomas, pois são eficazes, seguros e apresentam poucos efeitos colaterais.

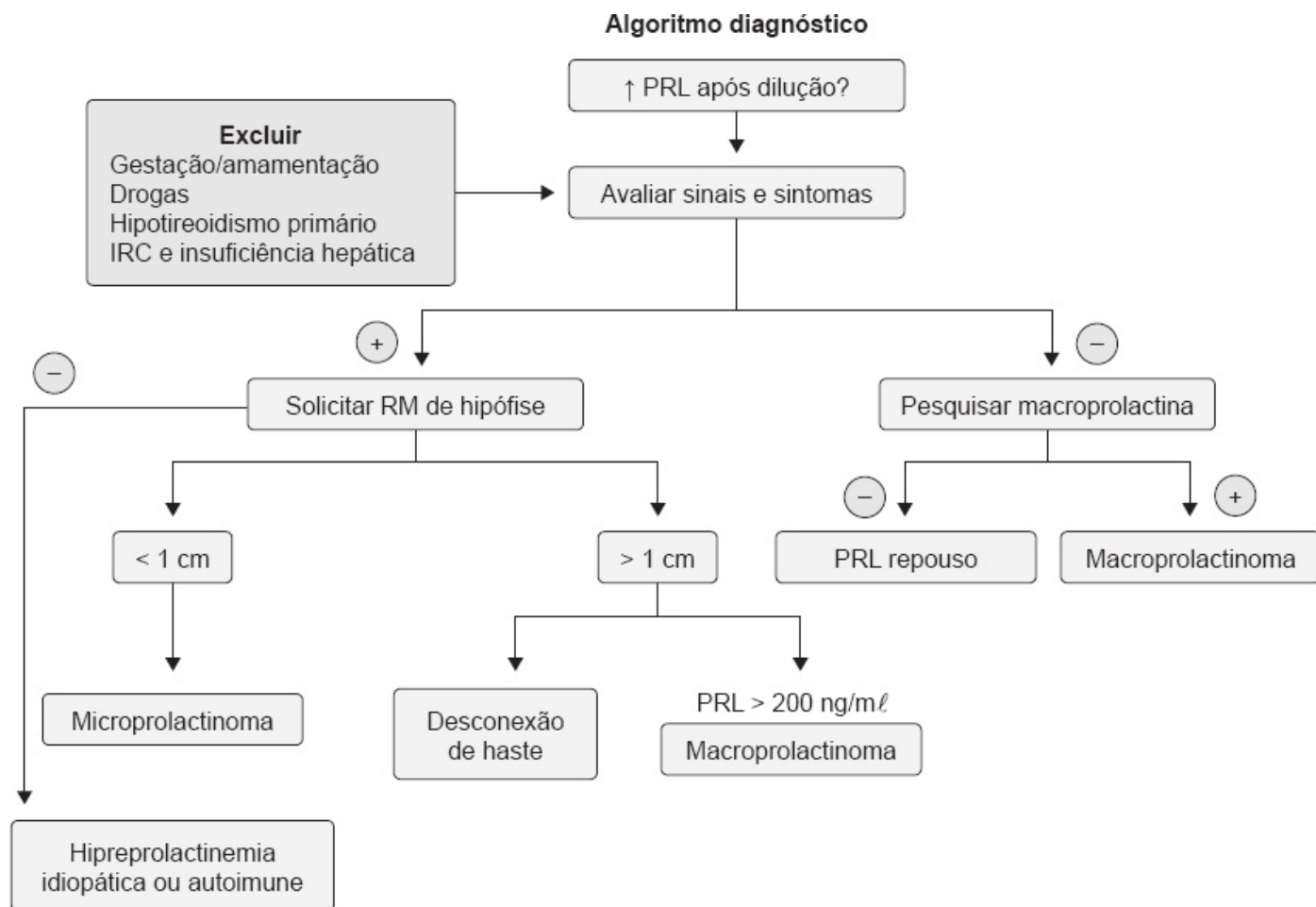



Figura 47.5 Resumo do diagnóstico de hiperprolactinemia.

Cabergolina – Dostinex® (comprimidos de 0,5 mg). É a medicação de primeira escolha, por ter melhor resposta, maior afinidade e maior especificidade aos receptores D2, menos efeitos colaterais, melhor aceitação e posologia pela meia-vida longa. Início do tratamento com meio a um comprimido por semana, aumentando a dose, se necessário, até a normalização da prolactina, até doses de 3,5 mg/semana (um comprimido por dia).

Em casos de prolactinomas muito grandes, pode-se iniciar com dois comprimidos por semana ou até mais e reavaliar a resposta em aproximadamente 2 semanas de tratamento. Deve-se sempre orientar o paciente a procurar o médico imediatamente, caso comece a apresentar gotejamento nasal após o início do tratamento, principalmente se for macroprolactinoma com extensão intrasselar, pois a redução rápida do tamanho tumoral pode cursar com fístula liquórica.

Os efeitos adversos mais comuns dos agonistas dopaminérgicos são náuseas,

vômitos, tontura, hipotensão postural, síncope, cefaleia e congestão nasal. A insuficiência valvar tricúspide, mitral e aórtica foi evidenciada até o momento apenas em estudos com pacientes em uso de doses altas (acima de 3 mg/dia) para tratamento de doença de Parkinson. No HC-FMUSP, como a questão da valvulopatia ainda encontra se em aberto, realiza-se avaliação ecocardiográfica antes da introdução de cabergolina e anualmente, independente da dose utilizada.

Bromocriptina – Parlodel® (comprimidos de 2,5 ou 5 mg). É a droga de segunda escolha para o tratamento dos prolactinomas. Mais barata que a cabergolina, porém tem resposta menor, mais efeitos colaterais, menor tolerabilidade e pior posologia pela sua menor meia-vida. É considerada mais segura durante a gestação, pela maior quantidade de estudos. Administrada 2 a 3 vezes/dia, com doses de 2,5 a 20 mg/dia. Uma dose de 2,5 mg/dia de bromocriptina é equivalente a 0,5 mg/semana de cabergolina. Possui os mesmos efeitos colaterais da cabergolina, mas em maior intensidade

Pergolida e quinagolida. Não disponíveis no Brasil atualmente.

Alguns pacientes podem não responder à cabergolina e responder à bromocriptina, e outros podem não tolerar a cabergolina e tolerar a bromocriptina, apesar de o contrário ser bem mais comum.

De modo geral, cerca de 10% dos prolactinomas são resistentes aos agonistas dopaminérgicos. A falta de normalização dos níveis de PRL ocorre em 24% dos pacientes em uso de bromocriptina e em 11% daqueles em uso de carbegolina, enquanto a não redução tumoral ocorre em 36% daqueles em uso de bromocriptina em estudos até 12 meses e em 4% naqueles em uso de cabergolina em estudos até 24 meses.

Existem os receptores D2 curtos ou *short* (D2S) e D2 longos. Os agonistas dopaminérgicos agem ativando o D2 curto. Em situações em que há pouco D2 curto e muito D2 longo (como na utilização de estrogênios), pode haver certa resistência ao tratamento com essas drogas. Já em situações em que ocorre aumento de D2S, como no uso de progestágenos, pode haver aumento da sensibilidade a essas drogas.

Resistência aos agonistas dopaminérgicos

A resistência aos agonistas dopaminérgicos é quando há ausência da normalização da PRL e/ou da redução tumoral do prolactinoma após 3 meses de tratamento clínico com

dose equivalente a 1,5 mg/semana de cabergolina. Nos casos de ausência de resposta, deve-se tentar doses maiores de agonistas dopaminérgicos, pois a resposta pode ser parcial inicialmente. Entre os pacientes sensíveis e resistentes aos agonistas dopaminérgicos, há um espectro de pacientes com sensibilidade parcial, nos quais há redução dos níveis de PRL, mas sem sua normalização, ou ainda pode haver normalização dos níveis de PRL, mas sem redução tumoral, o que pode ocorrer principalmente nos casos de tumores císticos.

As causas de resistência aos agonistas dopaminérgicos podem ser: má aderência ou intolerância ao tratamento, tumor de conteúdo fibrótico ou cístico, carcinoma, baixa expressão de receptores D2 com menor quantidade de D2S e presença de receptores D2 acoplados à proteína G-alfa estimulatória em vez da inibitória. Nesse último caso, os tumores são verdadeiramente resistentes e cursam com crescimento tumoral paradoxal após a introdução dos agonistas dopaminérgicos.

Na situação de resistência em que ocorre aumento paradoxal do tamanho tumoral e dos níveis de PRL após o início do tratamento, é indicado o tratamento cirúrgico do tumor. Mesmo em casos de remoção parcial do tumor com a cirurgia, tem-se tornado possível o controle posterior da hiperprolactinemia com o uso dos agonistas dopaminérgicos no pós-operatório. A temozolamida tem se mostrado eficaz em tumores agressivos, resistentes e, em casos raros, de carcinomas hipofisários. Existem novas terapêuticas sendo desenvolvidas e testadas, como as terapias moleculares, os antagonistas do receptor de PRL e os agentes antiestrogênicos.

Análogos de somatostatina

Prolactinomas e tumores cossecretores de PRL e de GH costumam ser ricos em receptores de somatostatina do subtipo 5 (SSTR5), de modo que o tratamento com pasireotide parece ser promissor nestes casos. O octreotide e os análogos principais do SSTR2 têm uma resposta menor no tratamento dos prolactinomas.

Estrógenos

Em mulheres na menacme com microprolactinoma e hipogonadismo sem desejo de gravidez, pode-se optar por tratar com anticoncepcionais orais (ACO) no lugar de agonistas dopaminérgicos, de modo a manter a paciente com hiperprolactinemia, mas

sem o hipogonadismo. Deve-se monitorar o tamanho tumoral e os níveis de PRL sempre que for utilizado o estrogênio, uma vez que o estrogênio pode funcionar como estímulo aos lactotrofos, além de poder aumentar a transcrição do gene da PRL. Apesar disso, os microprolactinomas raramente crescem, mas os macroprolactinomas podem crescer com uma chance um pouco maior. Por isso, o ideal seria associar os agonistas dopaminérgicos nos casos de macroprolactinomas, visando evitar o aparecimento de efeitos compressivos caso o tumor cresça.

Tratamento cirúrgico

Cerca de 10% dos prolactinomas terão necessidade de tratamento cirúrgico, seja por resistência ou intolerância aos AD ou pela presença de sintomas compressivos persistentes após o início do tratamento medicamentoso. A cirurgia pode ser feita vias transesfenoidal (CTS) ou transcraniana, conforme a experiência da equipe e acessibilidade do tumor. As indicações para tratamento cirúrgico dos prolactinomas são:

- Resistência, intolerância ou contraindicação ao tratamento clínico
- Sintomas compressivos persistentes
- Apoplexia com sintomas neurológicos que não remitem após 1 semana de tratamento clínico com dexametasona
- Macroprolactinoma cístico com sintomas compressivos (o tamanho dos prolactinomas císticos geralmente não se reduz com o tratamento clínico)
- Opção do paciente
- Aumento do tamanho tumoral durante a gravidez, sem resposta ao tratamento clínico
- *Debulking* antes da gestação em pacientes com macroprolactinoma muito grande que desejem engravidar e que não tenham boa resposta com tratamento clínico.

As principais complicações das cirurgias hipofisárias são diabetes insípido (2,8%), fístula liquórica (2%) e meningite (1,4%), sendo uma cirurgia com baixas taxas de mortalidade (1%). Apesar das baixas taxas de complicação, o tratamento medicamentoso apresenta maior eficácia que o cirúrgico, especialmente em casos de macroprolactinomas, por isso, na maioria dos casos, o primeiro é ainda o tratamento de escolha. Para os casos de indicação cirúrgica, em que não houve remissão mesmo após o tratamento cirúrgico, pode-se tentar reinstituir o tratamento medicamentoso no pós-

operatório, pois, muitas vezes, o controle da prolactina se torna mais fácil após o *debulking tumoral.*

Tratamento radioterápico

Atualmente, é muito pouco indicada a radioterapia (RT) para o tratamento de prolactinomas, por serem esses os adenomas hipofisários mais radiorresistentes aos efeitos adversos da RT, incluindo alto risco de evolução para pan-hipopituitarismo, disfunções cognitivas, novos tumores primários do SNC e vasculopatias. A RT é indicada apenas em casos sem resposta às outras opções de tratamento ou em casos de prolactinomas malignos, ficando como última opção de tratamento. A média de normalização de PRL obtida com RT convencional e estereotáxica é de aproximadamente 30%.

Tratamento da hiperprolactinemia medicamentosa

Idealmente, deve-se suspender a medicação por cerca de 2 semanas e dosar novamente a PRL, para ter certeza de que a medicação é a causa da hiperprolactinemia. Se essa hipótese for confirmada, o ideal seria suspender a medicação. Caso a suspensão não seja possível devido ao quadro clínico do paciente, deve-se avaliar a possibilidade de associar o uso dos agonistas dopaminérgicos à medicação em uso. Muitas vezes isso não é possível em doenças psiquiátricas, pois o uso de agonistas dopaminérgicos pode agravar o surto psicótico do paciente, por exemplo. Se for possível, utiliza-se o agonista dopaminérgico. Se não for possível, trata-se o hipogonadismo com ACO ou testosterona, sem alterar os níveis de prolactina. Em casos de macroprolactinoma, monitorar o tamanho tumoral, pois há possibilidade de crescimento.

Prolactinoma na gravidez

A gestação cursa com aumento de estrógenos e hiperplasia de lactotrofos, podendo culminar com crescimento do prolactinoma. Geralmente, os microprolactinomas apresentam crescimento em apenas 2,6% dos casos, enquanto os macroprolactinomas crescem em 31% dos casos.

As pacientes com microprolactinomas que desejam engravidar devem ser tratadas clinicamente, de preferência com bromocriptina, pela vasta experiência prévia para

restaurar a fertilidade, e, após terem engravidado, podem ter sua medicação suspensa. No entanto, nos casos que não obtiverem fertilidade, pode-se tentar também indução de ovulação com o uso do citrato de clomifeno, que estimula os gonadotrofos, sem contraindicação em microprolactinomas. Uma vez gestantes, deve-se acompanhá-las trimestralmente com anamnese, avaliando sintomatologia clínica de cefaleia ou alteração visual e exame físico com confrontação visual, já que a dosagem do nível sérico de prolactina perde seu parâmetro na gestação (a PRL estará sempre elevada nessa condição).

Caso haja alguma sintomatologia suspeita de crescimento tumoral, deve-se fazer uma RM de hipófise sem contraste e uma campimetria. Em caso de confirmação de crescimento tumoral, indica-se reiniciar o uso dos agonistas dopaminérgicos durante a gestação (ambos são seguros na gestação, mas há mais estudos com bromocriptina). Se não houver resposta ao tratamento clínico, se a paciente estiver no início da gestação, indica-se tratamento cirúrgico (preferencialmente no segundo trimestre); se estiver no fim da gestação, indica-se indução de parto prematuro.

Uma vez terminada a gestação, pode-se optar por suspensão do medicamento se o tamanho do tumor estiver controlado, para permitir a lactação e a amamentação. No puerpério, deve ser feita a dosagem de PRL imediatamente antes da próxima mamada, quando atinge seu nadir. A realização de RM de sela túrcica não traz prejuízo para a amamentação. Caso o tamanho do tumor esteja ainda sob risco de sintomas compressivos, deve-se manter o tratamento medicamentoso, o que impedirá a amamentação. Em uma pessoa normal, a PRL normaliza-se poucas semanas após o parto se não amamentar, e 6 meses após o parto em caso de amamentação.

Já nas pacientes com macroprolactinomas, deve-se controlar o tamanho do tumor antes de elas engravidarem. O ideal é que os macroprolactinomas sejam tratados por, no mínimo, 1 ano antes da gestação, e que esta ocorra apenas quando o tumor já estiver todo intrasselar. Pode-se optar por tratamento clínico, caso haja boa resposta com redução do tamanho do tumor. A suspensão dos agonistas dopaminérgicos deve ser avaliada individualmente, porém a manutenção da bromocriptina pode ser necessária durante toda a gestação, pelo risco de crescimento dos macroprolactinomas. Em casos de suspensão dos agonistas dopaminérgicos, deve-se manter vigilância bem intensiva do tamanho tumoral durante a gravidez. Pode-se ainda optar por tratamento cirúrgico

pré-gestacional, uma vez que os macroprolactinomas operados crescem apenas em 5% das gestações (em vez de 31% dos macroprolactinomas não operados).

Durante a gestação, a paciente deve ser acompanhada com anamnese, exame físico e campimetria a cada 3 meses. Caso haja alterações, ou sintomatologia compressiva, deve-se fazer RM hipofisária sem contraste. Se houver crescimento do tumor durante a gestação, não controlado com o tratamento medicamentoso, deve-se optar entre a indução de parto prematuro se gestação mais avançada, ou CTS durante a gravidez (idealmente no segundo trimestre, se possível).

Seguimento dos prolactinomas

No seguimento dos pacientes em tratamento com agonistas dopaminérgicos, os exames laboratoriais podem ser repetidos a cada 30 a 90 dias, e a RM, dependendo da gravidade do caso, a cada 3 a 6 meses se houver macroadenoma, ou a cada 1 a 2 anos, se houver microadenoma. A dose dos agonistas dopaminérgicos deve ser titulada buscando a normalização dos níveis de PRL e a redução tumoral. Nos pacientes com quadro visual, a reavaliação por exame neuro-oftalmológico deve ser realizada em dias, pois se não houver melhora, a cirurgia está indicada.

Depois da normalização dos níveis de PRL, o seguimento com PRL sérica e RM pode ser anual e até bianual, se houver estabilidade clínica. É importante fazer DMO se o paciente manteve-se muito tempo em hipogonadismo e realizar ecocardiograma anualmente em pacientes em uso de agonistas dopaminérgicos (indicação ainda controversa).

Os pacientes que obtêm controle clínico, com normalização da prolactina e redução de > 50% do tamanho do tumor nos macroprolactinomas (ou desaparecimento do tumor nos microprolactinomas), sem invasão de seio cavernoso nem proximidade do quiasma óptico, podem ter seu tratamento clínico suspenso após 2 anos. A redução deve ser gradual e, se houver aumento dos níveis de PRL para valores acima do normal, deve-se retornar à dose de agonistas dopaminérgicos anteriormente utilizada. Após a suspensão, acompanhar o paciente com retornos frequentes, especialmente no primeiro ano, quando a chance de recorrência é maior.

Estudos mostram uma taxa média de manutenção de normoprolactinemia após a

suspensão de agonistas dopaminérgicos de 21%, sendo 20% em uso de bromocriptina e 35% em uso de CAB, sem diferença significativa.

Pacientes com tumores que não obtiveram esses requisitos devem ser tratados indefinitivamente, com vistas à obtenção de, no mínimo, um controle e estabilidade dos níveis de PRL e do tamanho do tumor.

Sugestões de leitura

Bole-Feysot C. Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed i PRL receptor knockout mice. *Endocr Rev.* 1998;19(3):225-68.

Bronstein MD. Proctinomas and pregnancy. *Pituitary.* 2005;8(1)31-8.

Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD et al. Guidelines of the Pituitary Socie for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;65(2):265-73.

Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, Di Somma C, Pivonello R, Lombardi G. Withdrawal of long-term cabergolir therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *N Engl J Med.* 2003;349(21):2023-33.

Dekkers OM, Lagro J, Burman P, Jørgensen JO, Romijn JA, Pereira AM. Recurrence of hyperprolactinemia aft withdrawal of dopamine agonists: systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(1):43-51.

Glezer A, Bronstein MD. Hyperprolactinemia and negative sellar imaging.*J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(7):2211-6.

Melmed S. Anterior pituitary. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM.*Williams textbook of endocrinology.* 12.ed. Philadelphia: Saunders, 2011.

Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA et al. Endocrine Society. diagno and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):273-88.

Molitch ME. Prolactinoma in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(6):885-96.

Salgado LR. *Hipófise: glândula fundamental em endocrinologia*. São Paulo. Atheneu, 2013. Hiperprolactinemia.

Sickler T. *Diagnóstico diferencial da hiperprolactinemia. Workshop de neuroendócrino do HCFMUSP, 2013.*

Sinha YN. Structural variants of prolactin: occurrence and physiological significance.*Endocr Rev. 1995;16(3):354-69.*

Vieira JG. *Macroprolactinemia. Arq Bras Endocrinol Metab.* 2002;46(1):45-50.

Vieira JG et al. Extensive experience and validation of polyethylene glycol precipitation as a screening method for macroprolactinemia. *Clin Chem. 1998;44(8 pt 1):1758-9.*

Vilar L. *Endocrinologia clínica.* 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. Avaliação diagnóstica da hiperprolactinemia e tratamento dos prolactinomas.

Vilar L, Naves LA, Gadelha M. Armadilhas no diagnóstico da hiperprolactinemia. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2003;(47):347-57.

Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesei S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamin agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2007;356(1):39-46.

48

Doença de Cushing

Definição

A síndrome de Cushing (SC) é um estado clínico resultante do excesso de cortisol circulante no organismo. Pode ser decorrente da ingestão de algum tipo de glicocorticoide (SC exógena) ou da secreção excessiva, crônica e inapropriada de cortisol pelo próprio organismo (SC endógena). Esta última é caracterizada por elevação dos níveis de cortisol, perda da contra regulação normal do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) e alteração no ritmo circadiano de secreção de cortisol. A síndrome de Cushing endógena pode ser causada por diversas etiologias, como demonstrado na Tabela 48.1.

Etiologia

Na criança com menos de 1 ano de idade, a principal causa etiológica de SC é a síndrome de McCune-Albright. Entre 1 e 5 anos, a principal causa passa a ser os tumores adrenocorticais (maioria mista, produtora de cortisol e androgênios). A partir dos 5 anos de idade, passa a ser a própria doença de Cushing, assim como nos adultos. A doença de Cushing na infância é quase sempre causada por microadenomas hipofisários, pois os macroadenomas são muito raros nesta faixa etária. Os incidentalomas hipofisários também são muito raros na infância, assim como a secreção de hormônio adrenocorticotrófico ectópico (SAE).

Tabela 48.1 Etiologias da síndrome de Cushing endógena.

ACTH-dependente (80 a 85%)	ACTH-independente (15 a 20%)
Adenoma de hipófise (doença de Cushing): 85%	Adenoma adrenal: 60%

Tumor produtor de ACTH ectópico (SAE): 10 a 15%	Carcinoma adrenal: 40%
Síndrome do CRH ectópico: raro (< 1%)	Hiperplasias (micronodular pigmentosa e macronodular): raras (< 1%)
	Associada à síndrome de McCune-Albright, complexo de Carney e neoplasias endócrinas múltiplas tipo 1 (NEM-1): raro (< 1%)

Epidemiologia

A doença de Cushing é uma condição rara, com incidência de 0,7 a 2,4 por 1 milhão de habitantes por ano. A prevalência é de 40 em cada 1 milhão de pessoas. É mais comum em mulheres, na razão de 3 a 8 mulheres para cada homem.

Quadro clínico

O hipercortisolismo pode causar um largo espectro de manifestações, desde quadros subclínicos até quadros mais exuberantes, dependendo da duração e intensidade da produção dos glicocorticoides. As manifestações incluem:

- Obesidade centrípeta e visceral, com acúmulo de gordura na fossa supraclavicular e no tronco, fácies em lua cheia e giba cervical. Essa deposição central decorre do maior número de receptores para glicocorticoides nessas regiões e maior atividade da 11-beta-hidroxiesteroide desidrogenase (11-beta-HSD) tipo 1 no omento
- Alterações da pele, como estrias violáceas largas, com mais de 1 cm de espessura, principalmente no abdome e no flanco, pletora facial e fragilidade capilar com equimoses espontâneas, por diminuição da síntese de colágeno e proliferação de queratinócitos e fibroblastos
- Atrofia muscular de membros, causando miopatias e fraqueza muscular proximal, pe efeito catabólico do glicocorticoide na musculatura esquelética
- Escurecimento da pele em casos de SC ACTH (hormônio adrenocorticotrófico)

dependente, por estímulo aos receptores de melanócito (MCR1) pela melanotrofina (MSH) derivada da pró-opiomelanocortina (POMC)

- Hipogonadismo hipogonadotrófico: cortisol inibe a secreção de hormônio liberador gonadotrofina (GnRH), com irregularidade menstrual, amenorreia, perda de libido, disfunção erétil e infertilidade
- Hirsutismo, alopecia, hiperandrogenismo e acne: por aumento na secreção adrenal d andrógenos devido ao hiperestímulo do ACTH, ou por síndrome dos ovários policísticos (SOP) associada ao hipercortisolismo
- Resistência à insulina, acantose *nigricans* e/ou diabetes melito, decorrentes de defei na sinalização pós-ligação da insulina ao seu receptor, do aumento da lipólise, com consequente aumento de ácidos graxos livres (AGL) circulantes, que prejudicam a sinalização da insulina, do efeito do cortisol, aumentando a gliconeogênese hepática, reduzindo a síntese pancreática de insulina e causando aumento na taxa de apoptose de células beta
- Hipertensão arterial sistêmica (HAS) e disfunção cardíaca, em função do aumento d angiotensinogênio e aumento na resposta à angiotensina II, do dano ao endotélio vascular causando disfunção endotelial, hiper-reatividade vascular e aterogênese, do aumento da endotelina e de fatores vasoconstritores, da redução de óxido nítrico e de fatores vasodilatadores, do aumento da sensibilidade dos receptores catecolaminérgicos do sistema nervoso simpático, do efeito mineralocorticoide do cortisol em altas doses (pois satura a enzima 11-beta-HSD tipo 2 renal, reduzindo a inativação do cortisol em cortisona), da perda do descenso noturno da pressão, que acompanha a perda do ritmo circadiano do cortisol, da alteração da geometria de ventrículo esquerdo, com aumento de massa cardíaca, espessamento e hipertrofia de câmaras, disfunção diastólica com função sistólica preservada, e da possível síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) por deposição acentuada de gordura em face e região cervical
- Dislipidemia explicada por ativação da lipase lipoproteica do tecido adiposo subcutâneo, aumentando lipólise e liberando AGL e triglicerídios (TG) para a circulação, o que induz a produção de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), fornece substrato para gliconeogênese e promove esteatose hepática. O hipercortisolismo promove, ainda, aumento da diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos maduros na gordura visceral, aumento na produção das apolipoproteínas

AIV e AI, ativação de proteinoquinases através de mitógenos (MAPK) no fígado que causa um estado catabólico de glicólise e oxidação de AGL, e inibição da AMPK no tecido adiposo visceral, que provoca anabolismo com lipogênese e armazenamento de gordura visceral. Padrão de dislipidemia em SC: aumento de colesterol total, lipoproteína de baixa densidade-colesterol (LDL-c), triglicerídios e VLDL-c. Lipoproteína de alta densidade-colesterol (HDL-c) pode ser normal o variável. Deve-se lembrar que a sinvastatina e a atorvastatina têm metabolismo reduzido com o uso de cetoconazol, causando maior risco de toxicidade e efeitos colaterais. Por isso, em pacientes em uso de cetoconazol, deve-se preferir tratar a dislipidemia com pravastatina ou rosuvastatina. Ainda, o uso de mitotane causa aumento da atividade da HMG-CoA redutase (hidroxi-3-metil-glutaril-CoA redutase 3) e, consequentemente, da síntese intracelular de colesterol, reduzindo a expressão dos receptores BE na membrana das células, e com isso aumentando o LDL-c em até 68%, sendo uma causa adicional para a piora do perfil lipídico nesses pacientes

- Hipercoagulabilidade, estado pró-trombótico, hiper-homocisteinemia, explicada por aumento dos fatores de coagulação, principalmente dos fatores VIII e de von Willebrand e da homocisteína, redução do sistema fibrinolítico [aumento do inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1), redução do ativador do plasminogênio tecidual (t-PA)], redução de tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), com tempo de atividade de protrombina (TAP), relação normalizada internacional (INR) e tempo de sangramento normais. Alto risco de eventos tromboembólicos, principalmente em pós-operatórios e pós-procedimentos
- Osteoporose e fraturas, explicadas por redução na absorção intestinal de cálcio, redução na reabsorção tubular renal de cálcio, aumentando a calciúria e risco de nefrolitíase, aumento da atividade dos osteoclastos e redução da atividade dos osteoblastos, principalmente na região de osso medular (coluna). O hipogonadismo decorrente da SC piora ainda mais a massa e qualidade óssea e reduz a massa muscular, diminuindo a carga mecânica sobre o osso e aumentando o risco de quedas. A qualidade do osso é muito pior, podendo cursar com fraturas mesmo com densidade mineral óssea normal
- Quadro neuropsiquiátrico: agitação, ansiedade, depressão, pânico e alterações cognitivas e de memória

- Déficit de crescimento e puberdade em crianças, atraso da idade óssea
- Infecções de repetição e fúngicas: tinea versicolor ou onicomicose.

Indicações para investigação

- Pacientes com múltiplas e progressivas manifestações da SC, particularmente as consideradas mais específicas: estrias violáceas > 1 cm, pletora facial, fraqueza muscular proximal e fragilidade capilar
- Pacientes com achados e morbidades anormais para a idade prevista: osteopenia/osteoporose, HAS secundária, diabetes melito
- Crianças com ganho de peso associado ao retardo de crescimento
- Todos os pacientes com nódulos adrenais acima de 1 cm (todos os incidentalomas adrenais)
- Pacientes com incidentalomas hipofisários que tenham quadro clínico suspeito de doença de Cushing.

Diagnóstico

Após a suspeita clínica, deve-se realizar um exame físico minucioso e exaustiva pesquisa de fonte exógena de corticoides (corticoide nasal, cremes, comprimidos). A primeira etapa diagnóstica é a confirmação laboratorial do hipercortisolismo com, pelo menos, dois testes inequivocamente alterados.

Confirmação do hipercortisolismo

Cortisol livre urinário (UFC)

Em urina de 24 h, de preferência duas a três amostras [geralmente mostram valores > 3 a 4 × o limite superior da normalidade (LSN)]. Uma creatinina urinária > 15 mg/kg em mulheres, e > 20 mg/kg em homens, demonstra coleta adequada, sem perda significativa de urina não coletada. Causas de falso-positivo: poliúria (> 5 ℓ nas 24 h), fármacos que inibem 11-beta-HSD tipo 2, uso de glicocorticoides, casos de pseudo-SC. Causas de falso-negativo: taxa de filtração glomerular (TFG) < 60 mℓ/min e coleta inadequada.

Cortisol salivar à meia-noite, preferencialmente em duas amostras

Geralmente mostram valores > 2 a 3 3 o LSN, valores menores são menos específicos. No laboratório do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), o valor de referência (VR) é < 0,13 μg/dℓ. Cuidados a serem tomados antes da coleta: não usar bebida alcoólica por 24 h, não fumar por 24 h (o tabaco inibe a 11-beta-HSD tipo 2 da saliva), não comer nos últimos 60 min, não escovar os dentes 2 h antes, lavar a boca com água 10 min antes de coletar. Causas de falso-positivos: sangue na amostra, estresse, pacientes que trabalham à noite, idosos.

Cortisol sérico à meia-noite (VR: < 1,8 μg/dℓ se paciente dormindo; < 7,5 μg/dℓ se paciente acordado)

Deve ser coletado em paciente internado, com acesso venoso previamente puncionado, de preferência após 48 h de internação, com o intuito de diminuir o estresse da internação.

Teste convencional de supressão com dose baixa de dexametasona

Deve-se fazer:

- Teste com 1 mg, via oral (VO), de dexametasona às 23 h ou meia-noite com coleta de cortisol sérico em jejum na manhã seguinte entre 8 h a 9 h. VR < 1,8 μg/dℓ, caso se queira teste mais sensível, ou < 5 μg/dℓ, caso se queira teste mais específico
- Liddle 1: 0,5 mg VO de dexametasona de 6/6 h durante 48 h com coleta de cortisol sérico na manhã do terceiro dia entre 8 e 9 h. Alguns autores consideram que este seria o melhor teste para distinguir SC de pseudo-SC. VR < 1,8 μg/dℓ.

Causas de falso-positivo: fármacos que aceleram o metabolismo da dexametasona pelo citocromo P-450 (fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, rifampicina), gestação, uso de estrógenos e mitotane, por aumentarem a globulina ligadora do cortisol (CBG). Recomenda-se a suspensão da estrogenioterapia por 6 semanas para nova dosagem nesses casos. Causas de falso-negativo: fármacos que lentificam e/ou prejudicam o metabolismo da dexametasona (itraconazol, ritonavir, fluoxetina, diltiazem e cimetidina). Nesses casos, até 5 a 10% dos pacientes com doença de Cushing podem suprimir o cortisol. A dosagem simultânea de cortisol e dexametasona certifica que os níveis plasmáticos da dexametasona se encontram adequados se estiverem > 0,22 μg/dℓ.

Nos pacientes com secreção cíclica de cortisol, deve-se coletar amostras seriadas de cortisol urinário e/ou salivar noturno, uma vez que o teste de supressão com dexametasona pode vir normal.

Distinção entre formas ACTH-dependente ou independente de hipercortisolismo

Uma vez confirmado o hipercortisolismo com pelo menos dois dos testes anteriormente citados inequivocadamente alterados, procede-se então à dosagem do ACTH:

- ACTH < 5 pg/mℓ: ACTH independente
- ACTH 5 a 20 pg/mℓ: fazer testes dinâmicos de hormônio liberador de corticotrofina (CRH) ou de DDAVP. Se houver resposta, é provavelmente ACTH-dependente
- ACTH > 20 pg/mℓ: ACTH-dependente.

Testes dinâmicos

Os testes dinâmicos para os diagnósticos diferenciais entre doença de Cushing 3 SAE e SC 3 pseudo-SC para os casos duvidosos estão descritos a seguir.

Teste de DDAVP (desmopressina)

Coleta-se o ACTH e o cortisol séricos nos tempos –30, 0, 15, 30, 45, 60 min após administração de 10 μg (2,5 ampolas de 4 μg) de DDAVP IV. Sugerem doença de Cushing, em detrimento da SAE:

- ACTH: incremento > 35%
- Cortisol: incremento > 20%.

Os adenomas corticotróficos costumam ter muito mais receptores V3 do que os tumores ectópicos produtores de ACTH. A DDAVP estimula a secreção de ACTH e aumenta a ligação do CRH ao seu receptor específico, induzindo ao sinergismo na secreção de ACTH. Desta forma, na doença de Cushing, o estímulo com DDAVP geralmente causa aumentos de ACTH e cortisol muito maiores do que na síndrome de secreção de ACTH ectópico. No entanto, deve-se ter em mente que até 20 a 50% dos tumores ectópicos podem ter receptor V3 e responder ao teste. Pacientes sem doenças também podem ter resposta, por isso, deve-se fazer o teste apenas nos pacientes com

hipercortisolismo comprovado. Sensibilidade de 82% nas doenças de Cushing; especificidade de 62%.

O teste de DDAVP também pode ser utilizado para auxiliar no diagnóstico diferencial entre SC 3 pseudo-SC. Nesta situação, sugerem SC:

- Cortisol basal > 12 µg/dℓ
- Incremento absoluto do ACTH > 18 pg/mℓ (calculado pela subtração: pico de ACTH menos o ACTH basal).

Teste de DDAVP após 2 mg de dexametasona à meia-noite (*midnight*)

Ainda não há *cut off* estabelecido para este teste, mas um valor de cortisol > 2,4 µg/dℓ após o tempo 15 min favorece o diagnóstico de doença de Cushing em detrimento de pseudo-SC.

Teste do CRH humano (hCRH) ou ovino (oCRH)

Coleta-se o ACTH e o cortisol séricos em -30, 0, 15, 30, 45, 60, 90 min após a administração de 100 µg (ou 1 µg/kg) de CRH humano ou ovino intravenoso (IV). Sugere doença de Cushing, em detrimento de Cushing ectópico:

- Incremento de ACTH > 105% (hCRH) ou > 35% (oCRH)
- Incremento de cortisol > 14% (hCRH) ou > 20% (oCRH).

Os adenomas corticotróficos são mais ricos em receptores de CRH do que os tumores ectópicos, e por isso têm grande aumento de ACTH e cortisol após estímulo com CRH. É muito mais sensível (86 a 93%) que o teste de DDAVP, e quase 100% específico, porém é bem mais caro e menos disponível. É preciso lembrar que pessoas normais também podem responder ao teste, portanto, deve ser feito apenas em pacientes com hipercortisolismo confirmado.

Teste com CRH ovino após 2 mg dexametasona à meia-noite (ou após 0,5 mg de dexametasona 6/6 h por 48 h)

Na manhã seguinte à última dose de dexametasona, às 8 h administram-se 100 µg ou 1 µg/kg IV de CRH ovino. Coleta-se cortisol sérico no tempo 0 e 15 min apenas. Este teste foi considerado o padrão-ouro para diagnóstico diferencial entre SC leve e

pseudo-SC, porém dados recentes têm sugerido pouca vantagem em relação aos testes convencionais de supressão com dexametasona em dose baixa. Devido ao alto custo e indisponibilidade de CRH, não tem sido utilizado amplamente no nosso meio. Sugere SC: cortisol > 1,4 μg/dℓ no tempo 15 min, com 100% de especificidade. O ponto de corte ainda não está bem estabelecido, alguns autores consideram > 2,5 μg/dℓ.

Teste de supressão com dose alta de dexametasona ou Liddle 2

Dexametasona 2 mg VO 6/6 h por 48 h, ou dexametasona 8 mg à meia-noite. Dosa-se o cortisol sérico pela manhã ou urinário 24 h do dia seguinte da última dose de dexametasona. Altas doses de glicocorticoides suprimem parcialmente a secreção de ACTH na maioria dos adenomas corticotróficos (80 a 90%), enquanto na secreção ectópica de ACTH e nos tumores adrenais não ocorre essa supressão. Sugere doença de Cushing: queda do cortisol sérico basal em 50% e/ou urinário para valores abaixo de 90% do basal.

■ Ressonância magnética de hipófise

É preciso lembrar que 10% da população pode ter incidentaloma hipofisário, por isso só fazer RM depois de confirmar hipercortisolismo ACTH-dependente. Como os incidentalomas são na sua maioria < 6 mm, imagens ≥ 6 mm sugerem muito o diagnóstico de doença de Cushing, principalmente se associados a testes dinâmicos sugestivos de doença de Cushing e outras alterações na RM (desvio de haste, infra ou supradesnivelamento do assoalho da sela). Se a imagem for menor que 6 mm, idealmente deve-se fazer cateterismo bilateral de seio petroso inferior para se confirmar a hipótese de doença de Cushing. Até 90% das doenças de Cushing serão microadenomas, e 40 a 50% podem não ter imagem visível na RM.

■ Cateterismo bilateral e simultâneo dos seios petrosos inferiores

Deve ser realizado apenas após confirmação do hipercortisolismo ACTH-dependente pois pacientes normais ou com pseudo-SC também têm resposta positiva no cateterismo bilateral e simultâneo dos seios petrosos inferiores (BIPSS). É o método padrão-ouro na diferenciação entre a fonte hipofisária e não hipofisária da SC ACTH-dependente Cateterizam-se ambos os seios petrosos e uma veia periférica. Idealmente faz-se estímulo IV com DDAVP 10 μg ou CRH 100 μg, em seguida colhe-se o ACTH em

ambos os seios petrosos e na periferia nos tempos 0, 1, 3, 5 e 10 min. Pode-se colher também o ACTH e o cortisol na periferia nos tempos 0, 15, 30, 45 e 60 min, caso se deseje aproveitar a injeção de DDAVP ou do CRH para fazer um teste dinâmico em seguida. É importante confirmar o hipercortisolismo antes do procedimento, pois se evita a realização do exame no nadir de ciclicidade ou em pseudo-Cushing. A interpretação do teste é:

- Gradiente centro/periferia do ACTH > 2 (basal) ou > 3 (pós-estímulo com secretagogo) sugere doença de Cushing
- Lateralidade > 1,4 pode sugerir o lado da hipófise secretor do ACTH, mas pode errar em casos de drenagem venosa alterada ou pós-manipulação cirúrgica da glândula
- Riscos do teste: acidente vascular cerebral, perfuração do vaso, trombose dos seios petrosos, perfuração atrial, hematomas e arritmias.

Exames localizatórios em caso de suspeita de tumor ectópico

Tomografia computadorizada (TC) de tórax, abdome, pelve e marcadores tumorais: calcitonina, gastrina, beta-hCG, alfafetoproteína, antígeno carcinoembrionário (CEA) cromogranina A, CA 19-9, se houver suspeita de secreção ectópica de ACTH.

Diagnósticos diferenciais

Pseudo-SC

É definido como um grupo de condições clínicas que podem estar associadas ao aumento da produção de cortisol, apresentando algumas das características clínicas da SC e algumas evidências bioquímicas de hipercortisolismo. Tais condições incluem obesidade abdominal, síndrome metabólica (obesidade, HAS, dislipidemia, resistência insulínica), alcoolismo crônico, síndrome de abstinência alcoólica, doenças psiquiátricas (depressão, ansiedade, transtorno obsessivo-compulsivo), diabetes melito descompensado, SOP, gestação, estresse, exercício físico intenso, anorexia nervosa, bulimia e desnutrição. Evidências sugerem que essas condições podem causar estímulo hipotalâmico com aumento de secreção de CRH, cursando com hipercortisolismo endógeno. No entanto, nos casos de pseudo-SC, a morbidade é bem menor do que a SC uma vez que não se trata de um quadro progressivo, não cursa com as complicações

clínicas do SC e o hipercortisolismo remite completamente com a melhora da condição clínica de risco. No pseudo-SC geralmente não há perda do ritmo circadiano do cortisol, e os seus valores não são tão elevados como na SC verdadeira. Geralmente há supressão com dexametasona. Testes dinâmicos que ajudam a excluir pseudo-SC:

- DDAVP: incremento absoluto do ACTH > 18 pg/mℓ e cortisol basal > 12 μg/dℓ sugerem síndrome de Cushing, em vez de pseudo-Cushing
- CRH pós-dexametasona: padrão-ouro, cortisol > 1,4 μg/dℓ no tempo 15 min sugere pseudo-Cushing
- DDAVP pós-dexametasona: cortisol > 2,4 μg/dℓ após o tempo 15 min sugere pseudo-Cushing.

Síndrome do ACTH ectópico (SAE)

Corresponde a 10 a 20% dos casos de SC ACTH-dependentes. Muitos deles permanecem ocultos e só têm diagnóstico muito tardio (12 a 38%). Podem ficar ocultos por até 20 anos. Geralmente se apresentam com hipercortisolismo mais agressivo e abrupto, com valores maiores de cortisol e de ACTH (valores > 200 pg/mℓ sugerem muito SAE). Comumente, os pacientes com SAE têm hipopotassemia espontânea pelo próprio efeito mineralocorticoide do cortisol em níveis muito altos, que acabam saturando a enzima 11-beta-HSD tipo 2 dos túbulos renais. Ocorre em idades mais avançadas, e as mulheres são duas vezes mais acometidas que os homens. Os testes dinâmicos ajudam a diferenciar doença de Cushing 3 SAE, mas às vezes ainda pode haver dúvidas no teste do DDAVP, pois se sabe que até 30 a 50% dos tumores ectópicos também podem ter receptores V3 para ADH. Já o teste do CRH é bem mais específico do que o com DDAVP para essa condição. Em casos de dúvidas, o BIPSS será o teste padrão-ouro para determinar se a doença é hipofisária ou não. A busca do tumor ectópico pode ser realizada por TC de tórax, abdome e pelve, marcadores tumorais e exames mais caros se houver necessidade, como RM, tomografia por emissão de pósitrons (PET-TC), octreoscan, ultrassonografia (USG) de tireoide, endoscopia digestiva alta (EDA), colonoscopia, USG endoscópica etc. As principais etiologias da SAE são tumores carcinoides brônquicos, *oat cells* (pequenas células), carcinoides de pâncreas ou de timo, carcinoma medular de tireoide (CMT) e feocromocitoma. 60 a 80% dos tumores localizam-se no tórax, 20% no abdome, 5% são

CMT de tireoide e 4% na pelve.

A Figura 48.1 resume como deve ser feito o algoritmo investigativo de pacientes com suspeita de hipercortisolismo.

Tratamento

O padrão-ouro para tratamento da doença de Cushing será sempre o cirúrgico, idealmente por cirurgia via transesfenoidal (CTS). Se houver falha, pode ser indicado nova cirurgia ou tratamento medicamentoso, adrenalectomia uni ou bilateral ou radioterapia (RT).

Ao contrário do tratamento medicamentoso na acromegalia e nos prolactinomas, na doença de Cushing os medicamentos não são capazes de reduzir o tamanho tumoral, mas apenas reduzir a secreção hormonal hipofisária ou atuar na adrenal como inibidor de esteroidogênese.

Cirurgia hipofisária

É o tratamento de escolha, de primeira linha, para todas as doenças de Cushing. Geralmente, faz-se CTS, pois 90% dos casos são microadenomas. Raramente será necessária realização de cirurgia aberta transcraniana. A remissão com o tratamento cirúrgico inicial dos microadenomas é de 60 a 80%, mas 20% dos casos que entram em remissão inicialmente têm recidiva dentro de 10 anos de pós-operatório. Já para os macroadenomas, apenas 15% entram em remissão inicialmente. Para os casos que não entrarem em remissão, o tratamento de escolha será uma segunda CTS, mas a chance de remissão se reduz a cada nova reabordagem neurocirúrgica. Deve-se fazer profilaxia para eventos tromboembólicos e avaliar os riscos de insuficiência adrenal e de outros hormônios hipofisários no pós-operatório. Para maiores informações sobre o pré e pós-operatório da CTS na doença de Cushing, ver o Capítulo 53, sobre manejo cirúrgico dos adenomas hipofisários.

Tratamento medicamentoso

Deve ser indicado para pacientes sem controle com tratamento cirúrgico, isoladamente ou enquanto aguardam os efeitos tardios da radioterapia, quando indicada. O tratamento medicamentoso melhora as comorbidades dos pacientes com hipercortisolismo grave,

podendo ser indicado, portanto, também no pré-operatório, visando evitar complicações cirúrgicas e pós-operatórias e enquanto o diagnóstico do hipercortisolismo ACTH-dependente ainda não estiver firmemente estabelecido.

Medicamentos moduladores da secreção de ACTH

Agonistas dopaminérgicos (cabergolina)

Se houver expressão de receptores D2 nos corticotrofos, o tumor pode responder ao uso de cabergolina. Apresenta melhora do hipercortisolismo em 1/3 dos pacientes, mas geralmente ocorre um escape após.

Geralmente, a cabergolina é usada em associação com outros tratamentos, como o cetoconazol. O hipercortisolismo reduz a expressão de receptores D2 nos corticotrofos, portanto, o cetoconazol tem efeito sinérgico, melhorando a resposta ao tratamento com cabergolina. Começa-se com 0,5 mg de cabergolina semanal ao deitar, e aumenta-se a dose conforme a tolerância e a resposta clínica até a dose máxima de 3,5 mg/semana

Análogos da somatostatina

Os análogos do receptor SSTR2 mostraram-se muito inefetivos e com resposta desapontadora no tratamento da doença de Cushing, uma vez que o hipercortisolismo suprime a expressão do SSTR2 nos corticotrofos. Portanto, o uso de octreotide e lanreotide, que se ligam principalmente ao SSTR2, costuma ter resposta muito ruim na doença de Cushing. Tumores ectópicos costumam ter maior expressão de SSTR2 e, portanto, melhor resposta a estes análogos. Os adenomas corticotróficos expressam principalmente os receptores de somatostatina do tipo SSTR5, por isso o pasireotide (análogo “universal”) vem mostrando uma resposta muito melhor em estudos clínicos.

Suspeita clínica de síndrome de Cushing
Cortisol salivar ou sérico às 24 h elevado
Cortisol sérico após 1 mg de dexametasona às 24 h > 1,8 μg/dℓ
UFC de 24 h elevado 3 a 4×
Exames normais
Descartada SC
Dois testes alterados
Confirmada SC
ACTH plasmático
< 5 pg/mℓ em pelo menos duas ocasiões
SC ACTH-independente
TC de adrenais
Normal ou pouco espessadas ou aumentadas
Uso exógeno de corticoide
PPNAD
Tumor ovariano (células esteroides)
Aumentadas/nodulares ou com massas
Adenoma/carcinoma adrenal
AIMAH
> 15 pg/mℓ
SC ACTH-dependente
RM de hipófise com nódulo ≥ 6 mm
Teste CRH ou DDAVP positivo para DC
Liddle 2 positivo para DC
Imagem ou testes inconclusivos
DC confirmada
BIPSS com estímulo
Sem gradiente centro-periferia
Gradiente centro-periferia positivo
Descartada DC
Marcadores tumorais
RM de abdome
TC de tórax
Octreoscan/PET-TC
SAE

Figura 48.1 Algoritmo de investigação e diagnóstico diferencial de pacientes com suspeita de SC.

Como efeitos adversos, o pasireotide traz risco de hiperglicemia (73% dos casos em um estudo), por reduzir a secreção pancreática de insulina, e de deficiência de GH, por reduzir a atividade somatotrófica.

Outros medicamentos

Temozolamida, agonistas do PPAR-gama, ácido retinoico.

Medicamentos com ação nas adrenais

Cetoconazol

Inibe as enzimas da esteroidogênese adrenal e gonadal (colesterol desmolase, 17-alfa-hidroxilase, 17 a 20-liase, 11-beta-hidroxilase e 3-beta-HSD), reduzindo a síntese do cortisol de forma dose dependente. Além disso, o cetoconazol parece ter um pouco de ação central reduzindo a produção de ACTH pelos corticotrofos, e talvez também tenha ação competitiva com o cortisol nos receptores de glicocorticoides (triplo mecanismo de ação). É o medicamento mais utilizado para controle do hipercortisolismo. Geralmente, tem um início de ação rápido, normalizando o cortisol em 80% dos pacientes, mas é comum observar um escape posterior.

O fluconazol também se mostrou efetivo no tratamento de SC. Efeitos adversos: elevação de enzimas hepáticas (efeito mais comum), mas sem distúrbio hepático grave, intolerância de trato gastrintestinal (TGI), cefaleia, sedação, ginecomastia, redução de libido e disfunção erétil por redução da testosterona, anemia hemolítica e *rash* cutâneo. Inicia-se com 200 mg VO 2 a 3 vezes/dia, longe das refeições. Aumenta-se a cada 2 a 3 semanas, conforme tolerabilidade. Dose máxima 400 mg VO 3 vezes/dia. Comprimidos: 200 mg.

Mitotane (Lisodren®)

Tem efeito citotóxico sobre as adrenais, causando inibição da esteroidogênese e efeito adrenolítico direto. Inibe a 11-beta-hidroxilase e a colesterol desmolase. Início de ação demorado (6 semanas), mas tem efeito prolongado, podendo inclusive evoluir para insuficiência adrenal para o resto da vida, dependendo da dose utilizada. Não causa

escape e nem recorrência. Efeitos adversos são: intolerância de TGI, hepatotoxicidade, alterações neurológicas (ataxia, memória), ginecomastia, artralgia, leucopenia, dislipidemia, *rash*, insuficiência adrenal, teratogenicidade.

Pelos efeitos colaterais, seu uso deve ser reservado a casos restritos. Inicia-se com 500 mg/dia, devendo ser ingerido com alimentos gordurosos. Aumenta-se progressivamente conforme a tolerância, até normalização do cortisol ou até dose máxima de 4 g/dia. Comprimidos: 500 mg.

Etomidato

Inibe inúmeras enzimas que participam da esteroidogênese adrenal (11-beta-hidroxilase, 17-hidroxilase, 17,20-liase). Usado muito esporadicamente, apenas para induzir inibição aguda da secreção de cortisol em casos de hipercortisolismo muito grave, uma vez que é um medicamento IV, usado em bomba de infusão contínua, que causa sedação.

Metirapona

Não disponível no Brasil. Também inibe esteroidogênese adrenal, principalmente a 11-beta-hidroxilase, mas de forma menos potente e duradoura que o cetoconazol, podendo ter escape. Pode causar erupção cutânea, intolerância de TGI, distúrbios neurológicos (letargia, tontura, ataxia), edema e insuficiência adrenal. Inicia-se com 250 mg VO 3 vezes/dia. Aumenta-se a dose a cada 3 dias até a normalização do cortisol sérico. Dose máxima: 4 g/dia.

Aminoglutetimida

Não disponível no Brasil. É um anticonvulsivante inibidor da esteroidogênese adrenal, atuando sobre: colesterol desmolase, 11-beta-hidroxilase e 18-hidroxilase. Os resultados são ruins e há muitos efeitos colaterais.

Medicamentos com ação periférica

Mifepristona

É de uso proibido no Brasil, por ser abortivo, mas é um antagonista do receptor de progesterona e, em maiores concentrações, de glicocorticoide. A dosagem do cortisol não pode ser utilizada no controle do tratamento, sendo utilizados para isso os

parâmetros clínicos, como peso corporal, pressão arterial e exames laboratoriais, como glicemia e lipidograma.

Adrenalectomia videolaparoscópica

Indicada apenas em pacientes com falha no tratamento cirúrgico que não devem, não podem ou não querem passar por nova reabordagem neurocirúrgica, pois mesmo na falha da primeira cirurgia, o tratamento ideal seria uma segunda CTS. Pode-se realizar a adrenalectomia bilateral, com a certeza de cura do hipercortisolismo (mas à custa de insuficiência adrenal para o resto da vida e o risco de crescimento tumoral hipofisário com síndrome de Nelson em até 47% dos casos) ou a adrenalectomia unilateral, com risco de não curar o hipercortisolismo. Algumas vezes associa-se a adrenalectomia unilateral à RT selar, para evitar crescimento tumoral e síndrome de Nelson.

Radioterapia

Indicada apenas nos casos sem cura cirúrgica e sem melhor alternativa de tratamento. A radioterapia tem início de ação muito lento, demorando cerca de 12 a 18 meses para cursar com melhora do hipercortisolismo, além de evoluir com hipopituitarismo a longo prazo em vários casos. Deve ser sempre associada a algum tipo de tratamento medicamentoso para controle do hipercortisolismo enquanto não aparecem os efeitos da RT.

Seguimento, critérios de remissão e recidiva

Remissão

A remissão é quando o paciente permanece em normo ou hipocortisolismo, associado a melhora dos parâmetros clínicos e laboratoriais do hipercortisolismo por, pelo menos, 6 meses. Caso a melhora dure menos de 6 meses, diz-se que não houve remissão. A remissão tardia (14 a 20% dos casos) ocorre quando se tem melhora clínica, mas o nadir do cortisol sérico surge apenas algumas semanas após a cirurgia. Favorecem a remissão: maior gradiente centro-periferia no BIPSS, experiência do cirurgião equipamentos disponíveis no serviço, primeira abordagem cirúrgica, identificação do tumor na cirurgia, anatomopatológico da peça confirmando adenoma hipofisário ACTH-positivo e necessidade de reposição prolongada de corticoide no pós-

operatório (por > 1 ano).

Recidiva

A recidiva é quando o paciente entrou em remissão, mas depois de 6 meses volta ao estado de hipercortisolismo clínico e laboratorial. A recidiva ocorre mais comumente nos primeiros 5 anos de pós-operatório, mas pode ocorrer mais tardiamente. Favorecem a recidiva ou a ausência de remissão: anatomopatológico mostrando adenoma de Crooke (pior prognóstico, com maior índice de recidiva), macroadenomas, adenomas invasivos, adenomas localizados no lobo intermediário da hipófise ou de crescimento superior, adenomas não identificados e reabordagem cirúrgica.

Sinais clínicos de controle do hipercortisolismo

São sinais clínicos de controle do hipercortisolismo: perda de peso, descamação cutânea, insuficiência adrenal prolongada no pós-operatório (por > 6 meses), mudança da composição corporal, melhora do quadro clínico de diabetes melito, HAS, dislipidemia, equimoses, acne, força muscular, osteoporose, retorno à velocidade de crescimento esperada em crianças, retorno no desenvolvimento puberal e retorno dos ciclos menstruais regulares.

Sinais laboratoriais do controle do hipercortisolismo

- Cortisol basal no pós-operatório < 5 μg/dℓ prediz maior chance de entrar em remissão (no HC-FMUSP, opta-se por fazer esta dosagem no quinto dia de pós-operatório). Quanto menor o valor do cortisol, maior é a chance de remissão. No entanto, 20% das remissões acontecem de forma tardia, pois muitas vezes as adrenais têm hiperplasia e podem manter certa autonomia, sem evoluir necessariamente com insuficiência adrenal nas primeiras semanas após a cirurgia
- UFC normal: é o melhor parâmetro laboratorial de controle
- Supressão com dexametasona normal
- Cortisol salivar normal à meia-noite
- ACTH < 2,2 pg/mℓ prediz remissão e > 11 pg/mℓ prediz persistência da doença
- Teste do CRH pós-operatório: se houver resposta, é alto o risco de recidiva
- Teste de DDAVP pós-operatório, geralmente feito no 15º dia de pós-operatório: incremento absoluto de cortisol < 7 μg/dℓ indica maior chance de remissão

prolongada

- Teste de DDAVP pós-dexametasona 1 mg à meia-noite: sugere que haverá recidiva s houver incremento de ACTH ou de cortisol > 50% do basal.

Conduta habitual para os casos de falha cirúrgica

Após falha cirúrgica inicial, normalmente é instituído um tratamento medicamentoso, do mesmo modo que no pré-operatório. Não é rotineira a reabordagem cirúrgica precoce. A partir de 3 meses de pós-operatório, nova RM de hipófise é realizada, principalmente nos casos sem remissão clínica. Com os resultados da RM e do tratamento medicamentoso, o caso é reavaliado. Se não houver cura, nova CTS é o primeiro tratamento a ser considerado. A taxa de remissão da segunda cirurgia é limitada, em torno de 35 a 40%, cerca de metade da primeira. Um novo tratamento cirúrgico deve ser considerado, especialmente nos casos com confirmação neurocirúrgica do tumor, demonstrado por histopatológico com adenoma de hipófise com imuno-histoquímica positiva para ACTH e, principalmente, se houver persistência de imagem sugestiva de lesão hipofisária na RM, com possibilidade de exérese.

Nos macroadenomas invasivos submetidos à cirurgia para *debulking* tumoral, normalmente não há benefício de novo procedimento. Assim, após esgotamento da modalidade de cirurgia hipofisária, consideram-se outras opções de tratamento, como RT, tratamento medicamentoso e adrenalectomia. Não há consenso na literatura sobre qual é a melhor destas modalidades, devendo a escolha ser individualizada em cada caso.

Seguimento no pós-operatório da cirurgia hipofisária

Para todo paciente em pós-operatório precoce de cirurgia hipofisária, deve-se solicitar cortisol sérico nas próximas 24 h caso não esteja recebendo reposição de corticoide no pós-operatório, para diagnóstico precoce de insuficiência adrenal. Caso esteja recebendo acetato de cortisona ou hidrocortisona, coletar cortisol sérico 12 a 24 h após a última dose. Caso o paciente esteja recebendo prednisona ou prednisolona, coletar 24 a 48 h após a última dose. Se estiver recebendo dexametasona, não será necessário suspender a reposição para a coleta, uma vez que a dexametasona não cruza com a dosagem de cortisol pelos métodos laboratoriais habitualmente utilizados.

No HC-FMUSP, administra-se hidrocortisona 50 mg IV, a cada 8 h no pós-

operatório imediato. A partir do primeiro dia de pós-operatório, se o paciente estiver em bom estado geral, inicia-se acetato de cortisona 50 mg pela manhã e 25 mg às 14 h, reduzindo a dose para a metade a partir do segundo dia de pós-operatório. Coleta-se o cortisol sérico e o ACTH em jejum às 8 h da manhã do quinto dia de pós-operatório, após 18 h a 24 h sem uso do acetato de cortisona. Se o cortisol sérico no quinto dia de pós-operatório for < 5 µg/dℓ e com clínica sugestiva de insuficiência adrenal, define-se remissão clínica e realiza-se o teste de DDAVP com dosagem de ACTH e cortisol no 15º dia de pós-operatório, para predizer o risco de recidiva. Se o cortisol sérico permanecer > 5 µg/dℓ no quinto dia de pós-operatório, não se faz o teste de DDAVP e suspende-se a corticoterapia. Deve-se ficar atento ao quadro clínico do paciente e às dosagens posteriores do cortisol, pois o paciente ainda pode evoluir com remissão tardia.

Deve-se monitorar sódio sérico, débito urinário, polidipsia (pelo risco de diabetes insípido) e gotejamento nasal (pelo risco de fístula liquórica) até a alta hospitalar.

Entre 21º e o 30º dia de pós-operatório, deve-se solicitar testosterona, estradiol, LH, FSH, IGF-1, T4 livre e prolactina, para avaliar se houve comprometimento do demais eixos hipofisários.

Seguimento a longo prazo

Infelizmente, ao contrário dos outros tumores funcionantes de hipófise, a recidiva pós-operatória na doença de Cushing é mais comum e ocorre em torno de 25% dos pacientes a longo prazo (> 60 meses), sendo menos frequente naqueles com cortisol sérico no pós-operatório mais baixo. Em pacientes com cortisol sérico basal pós-operatório < 2 µg/dℓ, apenas 17% evoluíram com recidiva. Assim, uma constante vigilância do paciente deve ser realizada no seguimento, a fim de detectar esta recidiva. Medidas para seguimento a longo prazo:

- Dosagem de cortisol sérico a cada 3 meses: lembre-se de suspender o glicocorticoi em uso 24 a 48 h antes da dosagem, de acordo com a sua meia-vida, para não interferir no ensaio
- Quando o cortisol basal pela manhã estiver > 5 µg/dℓ, inicia-se o desmame da corticoterapia de acordo com a tolerância e clínica do paciente e com o teste da cortrosina (ACTH sintético). A suspensão da corticoterapia é realizada após teste

da cortrosina mostrando cortisol sérico > 18 μg/dℓ

- Após o desmame, colher cortisol livre urinário de 24 h, cortisol salivar noturno e cortisol sérico após 1 mg dexametasona a cada 6 meses.

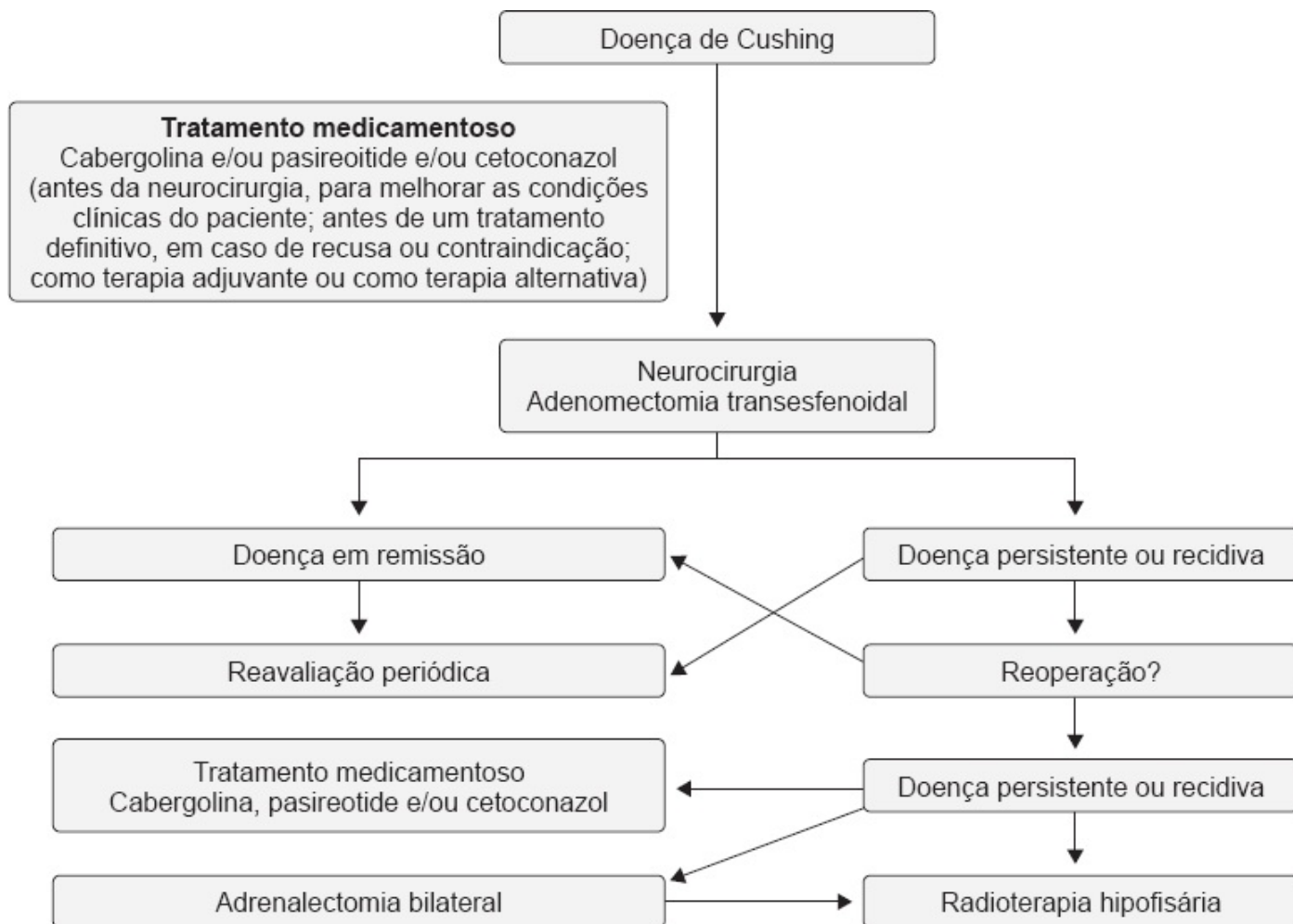



Figura 48.2 Algoritmo do tratamento de doença de Cushing.

Algumas evidências sugerem que na recidiva, o cortisol salivar noturno parece ser o primeiro a se alterar. As outras morbidades, como HAS, diabetes melito, dislipidemia, ósseas e função hipofisária, devem ser reavaliadas e tratadas durante todo o seguimento do paciente.

A Figura 48.2 resume o algoritmo para tratamento de paciente com diagnóstico de doença de Cushing.

Prognóstico

Pacientes com SC têm aumento de mortalidade em 3 a 4 vezes, principalmente por morte cardiovascular (doença isquêmica do coração e doenças cardiovasculares), diabetes melito e infecções, devido ao estado de imunossupressão. Entretanto, a taxa de mortalidade é muito maior nos pacientes com doença persistente em comparação com aqueles em remissão clínica. Assim, é de fundamental importância estabelecer a remissão da SC o quanto antes, para reduzir o risco de complicações e a morbimortalidade dos pacientes.

Sugestões de leitura

Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, Findling JW, Gu F, Maldonado M et al. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. *N Engl J Med.* 2012;366(10):914-24.

Godbout A, Manavela M, Danilowicz K, Beauregard H, Bruno OD, Lacroix A. Cabergoline monotherapy in the long term treatment of Cushing's disease. *Eur J Endocrinol.* 2010;163(5): 709-16.

Melmed S. Anterior pituitary. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams textbook of endocrinology.* 12.ed. Philadelphia: Saunders; 2011.

Ozerlat I. Pituitary function: mitotane-safe and effective for Cushing disease? *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8(10):565.

Pivonello R, De Martino MC, Cappabianca P, De Leo M, Faggiano A, Lombardi G et al. The medical treatment of Cushing's disease: effectiveness of chronic treatment with the dopamine agonist cabergoline in patients unsuccessfully treated by surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(1):223-30.

Preda VA, Sen J, Karavitaki N, Grossman AB. Etomidate in the management of hypercortisolaemia in Cushing's syndrome: a review. *Eur J Endocrinol.* 2012;167(2):137-43.

Saad MJA, Maciel RMB, Mendonça BB. *Endocrinologia.* São Paulo: Atheneu; 2007.

Salgado LR. *Hipófise: glândula fundamental em endocrinologia.* São Paulo. Atheneu; 2013. Doença de Cushing: diagnóstico e tratamento cirúrgico. Tratamento clínico da doença de Cushing.

Sonino N, Boscaro M, Paoletta A, Mantero F, Ziliotto D. Cetoconazol treatment in Cushing's syndrome: experience in 34 patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1991;35(4):347-52.

Vilar L. *Endocrinologia clínica.* 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013. Diagnóstico e diagnóstico diferencial de síndrome de Cushing e Síndrome de Cushing.

Vilar L, Naves LA, Azevedo MF, Arruda MJ, Arahata CM, Moura e Silva L et al. Effectiveness of cabergoline in monotherapy and combined with cetoconazol in the management of Cushing's disease. *Pituitary.* 2010;13(2):123-9.

49

Hipopituitarismo

Definição

O hipopituitarismo se refere à redução de um ou mais hormônios hipofisários decorrente de condições que acometem a região hipotálamo-hipofisária. O termo pan-hipopituitarismo é comumente utilizado quando há redução dos níveis de todos ou de vários hormônios hipofisários ao mesmo tempo.

Epidemiologia

É uma condição rara, com a incidência de 4,2 em 100 mil pessoas/ano e com a prevalência de 45 em 100 mil pessoas. Pode ter várias etiologias, e o quadro clínico varia conforme o tipo de deficiência hormonal, a velocidade de instalação, o sexo, a idade e a causa do hipopituitarismo. Geralmente é um quadro muito subdiagnosticado, e o diagnóstico costuma ser tardio devido às manifestações clínicas inespecíficas.

Etiologia

O hipopituitarismo é um evento primário causado pela destruição da adeno-hipófise ou pela deficiência de fatores estimulantes hipotalâmicos que normalmente atuam sobre a hipófise. As etiologias são divididas de acordo com a idade de aparecimento e mecanismo, conforme descrição no Quadro 49.1.

Causas genéticas

Geralmente se manifestam na infância, podendo causar deficiências isoladas ou combinadas de hormônios hipofisários. Vários genes já foram identificados como responsáveis pelo desenvolvimento da hipófise (Tabela 49.1). Representam fatores de transcrição expressos no período embrionário e participam da formação da hipófise e

de seus subtipos. Mutações de vários tipos desses fatores de transcrição podem determinar um quadro clínico correspondente, podendo a mutação ser esporádica ou familiar, herdada de forma autossômica dominante, recessiva ou ligada ao cromossomo X.

Quadro 49.1 Etiologia do pan-hipopituitarismo.

Etiologias com início na infância
Desordens genéticas: • Deficiências hormonais isoladas • Deficiências hormonais combinadas • Síndromes genéticas específicas Lesão perinatal Hipoplasia ou aplasia hipofisária Craniofaringioma e outros tumores selares e parasselares Irradiação cranioespinal Traumatismo cranioencefálico (TCE)
Etiologias com início na idade adulta
Tumores e lesões hipofisárias: efeito de massa, apoplexia tumoral, cirurgia hipofisária, radioterapia Tumores peri-hipofisários: meningioma, gliomas, metástases, de células germinativas Hipofisites: linfocítica, granulomatosa, xantomatosa, IgG4, anti-CTLA-4 Síndrome de Sheehan Aneurisma de carótida interna TCE: por infarto hipofisário, compressão hipofisária por edema ou sangramento, lesão hipofisária direta, hipoxia glandular. A disfunção pode aparecer na fase aguda ou até 6 meses após o traumatismo Infecções (tuberculose) e abscessos hipofisários Hemorragia subaracnoide (HSA), apoplexia hipofisária Hemocromatose, doenças granulomatosas/sarcoidose, histiocitose X Radioterapia (RT) da região selar

Adaptado de Machado, 2013.

O hormônio mais frequentemente acometido nas causas genéticas de hipopituitarismo é o hormônio do crescimento (GH), causando baixa estatura. Mutação no gene *PROP-1* é a causa mais comum de deficiência hormonal combinada familiar,

determinando deficiências de GH, prolactina (PRL), hormônio tireoestimulante (TSH) hormônio luteinizante (LH)/hormônio folículo-estimulante (FSH) e raramente também hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). É um gene específico da hipófise e não causa malformações em outros tecidos. O gene PIT-1 também é específico da hipófise e atua sequencialmente ao gene *PROP-1*, sendo responsável pela diferenciação da célula precursora dos somatotrofos (GH), lactotrofos (PRL) e tireotrofos (TSH). O gene *TPIT* também é específico da hipófise e é necessário para a diferenciação dos corticotrofos. Sua mutação pode causar insuficiência exclusiva do setor corticotrófico. Outros genes codificam proteínas que atuam mais precocemente no desenvolvimento hipofisário, bem como de outras áreas do sistema nervoso central (SNC), causando comumente deficiências combinadas e outras malformações. São exemplos destes genes: HEXS1 que pode causar pan-hipopituitarismo associado à displasia septo-óptica e neuro-hipófise ectópica, LHX3, que pode causar hipopituitarismo associado à rigidez de coluna cervical, LHX4, que pode causar hipopituitarismo associado à neuro-hipófise ectópica e malformações de Chiari, SOX3, que pode causar hipopituitarismo associado à neuro-hipófise ectópica, GLI2, SOX2, entre outros. A Figura 49.1 ilustra as causas mais comuns de hipopituitarismo congênito na nossa população.

Tabela 49.1 Desordens genéticas do desenvolvimento hipotálamo-hipofisário.

Gene	Deficiência isolada/Fenótipo
GH I	GH
GHRHR	GH
TSHβ	TSH
TRHR	TSH
TPIT	ACTH
POMC	ACTH, obesidade, cabelo ruivo
CRH	CRH/ACTH
GnRHR	HH

GPR54	HH
Kisspeptina	HH
KAL I	Síndrome de Kallman, agenesia renal, sincinesia
FGFR I	Síndrome de Kallman, fenda labial/palato, dismorfismo facial
PROK 2	Síndrome de Kallman, apneia do sono grave, obesidade
PROKR 2	Síndrome de Kallman
Leptina	HH, obesidade
Leptina R	HH, obesidade
FSHβ	Amenorreia primária, defeito na espermatogênese
LHβ	Retardo puberal
AVP-NP II	DI
PIT I (POU I F I)	GH, TSH, PRL
PROP I	GH, TSH, LH, FSH, PRL e ACTH (eventual)
PC I	ACTH, HH, hipoglicemia, obesidade
DAX I	Hipoplasia adrenal congênita, HH
HESX I	Hipopituitarismo, displasia septo-óptica
LHX 3	GH, TSH, LH, FSH, PRL, limitação da rotação cervical
LHX 4	GH, TSH, ACTH, alterações no cerebelo

SOX 3	Hipopituitarismo, retardo mental
GLI 2	Hipopituitarismo, holoprosencefalia, defeitos da linha média
SOX 2	Hipopituitarismo, anoftalmia, atresia de esôfago
GLI 3	Síndrome de Pallister-Hall
PITX 2	Síndrome de Rieger

Adaptada de Machado, 2013. DI: diabetes insípido; HH: hipogonadismo hipogonadotrófico.

Tumores selares e parasselares

Os microadenomas (< 10 mm) geralmente são detectados devido a sua hipersecreção (ACTH, PRL, GH) e não causam insuficiência hipofisária diretamente. Já o macroadenomas hipofisários e outros tipos de tumores selares podem causar hipopituitarismo pelo efeito compressivo sobre o tecido hipofisário ao redor do tumor. O craniofaringioma é o tumor mais comum da região hipotálamo-hipofisária em crianças, e frequentemente altera a função hipofisária em decorrência de seus efeitos compressivos.

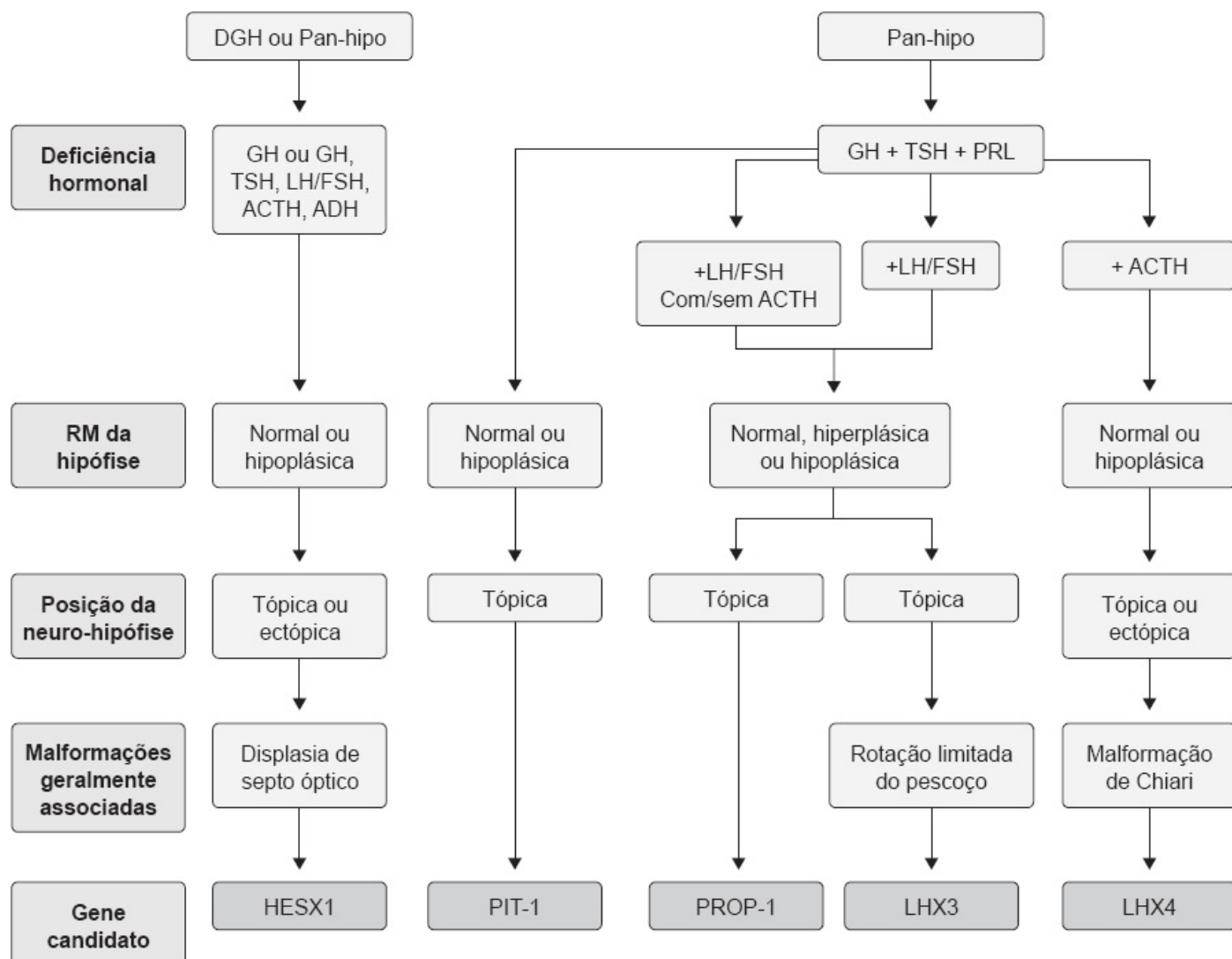



Figura 49.1 Causas genéticas mais comuns de hipopituitarismo congênito.

Hipofisite

Existem diversos tipos de hipofisite já descritos, como linfocítica, granulomatosa, xantomatosa, hipofisite por imunoglobulina G4 (IgG4) e por anti-CTLA-4. Deve-se suspeitar do quadro em paciente com hipopituitarismo isolado (deficiência de ACTH) ou combinado e história de outra doença endócrina autoimune (50% dos pacientes apresentam). Ele deve ser considerado também em mulheres com aumento do tamanho da hipófise e hipopituitarismo durante a gestação ou período pós-parto.

Síndrome de Sheehan

A síndrome de Sheehan é uma causa clássica de hipopituitarismo e, na história clínica clássica, tem-se necessariamente um evento hemorrágico intenso durante o período

periparto, com alterações hemodinâmicas significantes e, muitas vezes, histórico de transfusão sanguínea. Após dias a semanas pós-parto, tem-se ausência de lactação (agalactia pela falta de prolactina), amenorreia secundária e queixas vagas, como adinamia, astenia, letargia e anorexia, além de outros sintomas, devido às deficiências de GH/IGF-1, TSH/T4 e ACTH/cortisol. Embora muito raro, diabetes insípido també pode ocorrer com quadro de poliúria/polidipsia/noctúria, que pode ser mascarado pelas outras deficiências não corrigidas. Entretanto, o quadro clínico pode ser menos evidente e com queixas menos específicas. Nestes casos, o diagnóstico pode ser muito tardio, até mesmo anos após o evento. Comumente, a ressonância magnética (RM) de sela mostra diminuição do parênquima hipofisário e sela vazia, mas esse achado não é obrigatório para este diagnóstico.

Quadro clínico

O desenvolvimento de sinais e sintomas do hipopituitarismo frequentemente é lento e insidioso, dependendo do início e da magnitude da lesão hipotalâmico-hipofisária (Figura 49.2). Geralmente, a sintomatologia é bem inespecífica e pode se manifestar com um quadro de fraqueza, mal-estar, letargia, frio, perda de peso, perda de apetite, dor abdominal, entre outras queixas. Na verdade, varia de acordo com os eixos hipofisários acometidos. Mais frequentemente, o acometimento, quando a causa é adquirida, geralmente respeita a seguinte ordem: GH→ LH, FSH→ TSH→ ACTH-PRL.

Na verdade, existe alguma controvérsia na literatura quanto ao primeiro eixo a ser comprometido, sendo o somatotrófico na maioria das referências bibliográficas, como Vilar (2013), mas alguns autores encontraram o eixo gonadotrófico como primeiro eixo a ser acometido.

Essa ordem não é respeitada em casos de hipofisite, quando o ACTH costuma ser c primeiro eixo a ser acometido.

No caso de lesões tumorais ou com efeito de massa, pode haver sintomas compressivos associados, como alterações visuais e neurológicas. A sintomatologia mais específica dependerá muito da doença de base e dos eixos hormonais acometidos.

Na anamnese, pode-se dividir as queixas por sistemas, todavia é uma tarefa difícil

visto que muitas delas são bastante inespecíficas e se superpõem:

- Sintomas compressivos: perda visual (mais clássico é hemianopsia bitemporal), paralisias de nervos periféricos e cefaleia
- Deficiência de GH (DGH): no período neonatal, podem ocorrer hipoglicemias grave com convulsões, icterícia prolongada por hiperbilirrubinemia conjugada, hipotermia, micropênis, dificuldade para mamar, déficit de crescimento e de ganho de peso. Em crianças com DGH ocorre redução da velocidade de crescimento (VC), alterações na dentição, fronte proeminente, voz fina e estridente. Em adultos, ocorre quadro inespecífico, com diminuição da sensação de bem-estar, astenia, ganho de peso, aumento da massa gorda, redução da massa muscular, depressão/labilidade emocional, resistência à insulina, dislipidemia, aumento da pressão arterial diastólica (pela perda da vasodilatação arterial) e redução da fração de ejeção cardíaca
- Hipogonadismo: no período neonatal, pode cursar com criptorquidia e micropênis. E crianças, ocorre atraso no desenvolvimento puberal e na idade óssea. Em mulheres, pode ocorrer amenorreia, redução da libido, infertilidade, redução da massa óssea/osteoporose e sintomas climatéricos. Em homens, pode ocorrer disfunção erétil, hipotrofia testicular e redução da libido, queda de pelos corporais, infertilidade, redução da massa muscular e óssea e osteoporose
- Hipotireoidismo: pode cursar com redução da VC e de aprendizado em crianças, depressão, déficit cognitivo, intolerância ao frio, pele seca, bradicardia, rouquidão, ganho de peso, edema, sonolência e constipação intestinal
- Insuficiência adrenal (IA): pode cursar com perda de peso, anorexia, fraqueza, náuseas, vômitos, dor abdominal e febre. Em situações de estresse, ocorre piora ou surgimento desses sintomas, além de hipotensão e choque (crise adrenal), devido à ausência de glicocorticoides necessários para a reatividade vascular. IA pode ainda aumentar o risco de hipoglicemia de jejum, que pode ser agravada pela deficiência de GH. Pode haver redução da pilificação corporal pela falta de estímulo do ACTH na secreção dos andrógenos adrenais, que pode ser agravado pela deficiência de gonadotrofinas. Despigmentação e redução do bronzeado pela redução do ACTH Diferente da IA primária, a zona glomerular e o sistema renina angiotensina aldosterona estão íntegros nos casos de IA por hipopituitarismo, por isso não se

observa desidratação, depleção de sódio ou hiperpotassemia

↓ FSH/LH

Hipogonadismo hipogonadotrófico

Crianças
Puberdade atrasada

Homens
Infertilidade, ↓ libido, impotência, hipotrofia testicular, ↓ massa óssea, ↓ massa muscular, queda de pelos (barba, tórax), rugas

Mulheres
Infertilidade, oligoamenorreia, dispareunia, atrofia de mamas, osteoporose

↓ PRL

Perda da lactação

↓ TSH

Hipotireoidismo central

Crianças
Retardo de crescimento

Adultos
Ganho de peso, edema, astenia, sonolência, intolerância ao frio, pele seca, unhas frágeis, queda de cabelos, obstipação

↓ GH

Crianças
Baixa estatura, retardo de crescimento, adiposidade central

Adultos
↓ Força muscular, ↓ massa óssea, aptidão física, obesidade visceral, piora do bem-estar físico e psicológico, ↑ LDL-col

↓ ADH

Diabetes insípido central
Poliúria
Nictúria
Polidipsia

↓ ACTH

Insuficiência adrenal secundária
Cortisol e androgênios

Aguda
Fadiga, fraqueza, tontura, náusea, vômitos, hipotensão postural

Crônica
Cansaço, palidez, anorexia, perda de peso, mialgia, hipoglicemia, perda de pelos

Figura 49.2 Manifestações do hipopituitarismo.

- Deficiência de PRL: gera incapacidade de lactação.

Exame físico

Geralmente, os pacientes encontram-se um pouco acima do peso normal. A pele é fina, pálida e lisa, com finas rugas em face. A pilificação corporal e púbica pode ser deficiente ou ausente, e ocorrer hipotensão postural, bradicardia, redução da força muscular e reflexos tendíneos profundos retardados. Na presença de lesão expansiva selar, pode-se encontrar anormalidades neuro-oftalmológicas.

Exames complementares

Nos exames gerais, podem-se encontrar as seguintes anormalidades:

- Anemia pela deficiência androgênica, de TSH ou doença crônica
- Hiponatremia pela deficiência de TSH e ACTH, retenção inapropriada de água
- Hipoglicemia pela deficiência de ACTH e GH
- Hipercolesterolemia com aumento de lipoproteína de baixa densidade-colesterol (LDL-c) e triglicerídios pelo hipotireoidismo
- Elevação de creatininofosfoquinase (CPK) devido ao hipotireoidismo.

No eletrocardiograma (ECG), pode-se encontrar bradicardia com baixa voltagem pelo hipotireoidismo. Na densitometria óssea, pode-se encontrar baixa massa óssea para idade.

A Tabela 49.2 mostra exames importantes a serem solicitados no caso de suspeita de hipopituitarismo.

Tabela 49.2 Diagnóstico laboratorial do hipopituitarismo com dosagens basais e testes de estímulo.

Eixo hormonal	Dosagens basais	Testes provocativos
Corticotrófico	Cortisol às 8 h, ACTH	ITT, teste de cortrosina
Tireotrófico	T4 livre, TSH	Teste de estímulo com TRH
Gonadotrófico	LH, FSH, testosterona (M)/estradiol (F)	Teste de estímulo com GnRH
Prolactina	Prolactina	Teste de estímulo com TRH
Somatotrófico	IGF-1, IGFBP-3	Teste de estímulo com clonidina, ITT, glucagon, GHRH + arginina

Fonte: Carvalho, 2014. F: feminino; M: masculino.

Em mulheres a testosterona é um marcador sensível de hipopituitarismo relacionado

com hipofunção de duas glândulas endócrinas: ovários e suprarrenais.

Deficiência de hormônio do crescimento

O diagnóstico de DGH deve ser feito baseado na suspeita clínica, em fatores de risco presentes e resultados de testes dinâmicos (Tabela 49.3). A DGH da infância geralmente cursa com redução do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) e proteínas ligadoras de fatores de crescimento 3 (IGFBP-3). No entanto apenas 50% dos casos de DGH dos adultos cursam com IGF-1 e IGFBP-3 baixos. A única maneira de confirmar o diagnóstico é por meio de testes dinâmicos. A dosagem do GH basal não deve ser utilizada para diagnóstico de DGH, já que sua secreção é pulsátil e seu nível sérico pode se mostrar bastante reduzido e sem significado nenhum. As exceções nas quais se pode diagnosticar DGH sem necessidade de teste dinâmico são:

- IGF-1 baixo associado a três ou mais déficits hormonais hipofisários (97% de sensibilidade para DGH)
- Adulto com IGF-1 baixo, DGH na infância confirmado e anormalidade estrutural irreversível em região selar, congênita ou adquirida, ou mutação genética confirmada que impeça a síntese ou ação do GH.

O padrão-ouro para o diagnóstico de DGH é o teste de tolerância à insulina (ITT). Aplica-se 0,1 UI/kg de insulina intravenosa (IV) em *bolus* e mede-se o GH e a glicemia nos tempos 0, 15, 30, 45, 60 e 90 min. A hipoglicemia suprime a secreção de somatostatina e estimula receptores alfa-adrenérgicos, aumentando a liberação de GH. Os resultados possíveis do teste com sua adequada interpretação estão descritos na Tabela 49.4.

Os valores de referência do teste podem variar conforme o ensaio utilizado para a dosagem do GH. Para avaliação por radioimunoensaio (RIE) com anticorpos *policlonais*, considera-se DGH leve níveis de GH abaixo de 10 ng/mℓ no teste de estímulo. Para avaliação por ensaio monoclonal (mais utilizado atualmente), considera-se DGH caso o GH seja inferior a 5 ng/mℓ no teste de estímulo. Os valores de referência do GH vão depender de qual ensaio está sendo realizado, uma vez que esse hormônio circula na corrente sanguínea de forma monomérica, dimérica e oligomérica

e, portanto, sua identificação no sangue pode ser maior ou menor, conforme a especificidade do ensaio realizado. Como praticamente não se utilizam mais ensaios policlonais para dosagem de GH, estão descritos na Tabela 49.4 os valores de referência do GH para quando o teste ITT é realizado com ensaios monoclonais.

O ITT apresenta um grande risco de hipoglicemias graves, e portanto deve ser realizado sempre na presença de médico e em paciente com *scalp* salinizado e glicose a 50% disponível à mão. Está contraindicado em pacientes com menos de 20 kg, nos quais o acesso venoso possa ser muito difícil, em pessoas com histórico de convulsões ou insuficiência coronariana, pelo risco de isquemia cardíaca na presença de uma hipoglicemia. Deve-se evitar em idosos, principalmente se houver muitos fatores de risco para doença arterial coronariana. Para pacientes com contraindicação ao ITT, pode-se realizar o teste do glucagon: 1 mg IV de glucagon em *bolus* com coleta de GH, glicemia e cortisol nos tempos 0, 60, 90, 120, 150 e 180 min. Os valores de referência para diagnóstico são os mesmos do ITT.

Em crianças, pode-se dispor também do teste da clonidina: 0,1 mg/m^2 de superfície corporal VO, com dosagem de GH nos tempos 0, 60, 90 e 120 min. Os valores de referência também são os mesmos do ITT.

Tabela 49.3 Resumo dos testes dinâmicos para avaliação da função da hipófise anterior.

Teste	Procedimento	Resposta normal	Efeitos adversos	Contraindicações
ACTH				
Tolerância à insulina	Coletar amostras para dosagem do cortisol, basal e 30, 60, 90 e 120 min após a administração IV de insulina	Pico do cortisol > 18 µg/dℓ ou ↑ ≥ 7 µg/dℓ	Sudorese, palpitação, tremor; crise convulsiva	Idosos, portadores de do enças vasculares, cardiopatas e indivíduos com história de convulsão

	regular (0,05 a 0,1 U/kg)			
Estímulo com ACTH	Infundir ACTH (250 μg ou 1 μg/dℓ) IV e dosar cortisol nos tempos 0, 30 e 60 min	Pico do cortisol ≥ 20 μg/dℓ	Raros	–
TSH				
Estímulo com TRH	Infundir 200 a 500 μg de TRH IV e dosar TSH nos tempos 0, 30, 60, 90 e 120 min	Pico do TSH ≥ 2,5 vezes, ou ↑ ≥ a 6 mU/ℓ (mulheres) ou ≥ 2 a 3 mU/ℓ (homens)	Rubor, náuseas, urgência miccional; apoplexia hipofisária (raramente)	–
PRL				
Estímulo com TRH	Infundir 200 a 500 μg de TRH IV e dosar PRL nos tempos 0, 30, 60, 90 e 120 min	↑ PRL ≥ 2,5 vezes	Rubor, náuseas, urgência miccional; apoplexia hipofisária (raramente)	–
GH				
Tolerância à	Coletar amostras para dosagem do GH e glicemia basal e 30, 60,	Pico do GH > 3 ng/mℓ (em	Sudorese, palpitação,	Idosos, portadores de doenças vascu lares, cardio patas

insulina (ITT)	90 e 120 min após a administração IV de insulina regular (0,05 a 0,1 U/kg)	adultos) e > 5 ng/mℓ (em crianças)	tremor, crise convulsiva	e indivíduos com histórico de convulsão
L-arginina	Infundir arginina 0,5 g/kg (máximo 30 g) IV durante 30 a 120 min. Dosar GH nos tempos 0, 15, 30, 45, 60 e 90 min	Pico do GH > 0,4 ng/mℓ	Náuseas	–
L-arginina + GHRH	Infundir arginina (0,5 g/kg [máximo 30 g]) e GHRH (1 a 10 µg/kg). Dosar GH nos tempos 0, 15, 30, 45, 60 e 90 min	Pico do GH > 9 ng/mℓ	Rubor	–
LH e FSH				
GnRH	Infundir 100 µg de GnRH IV e dosar LH e FSH nos tempos 0, 30,	LH ≥ 2 a 3 vezes ou ↑ até 10 IU/ℓ FSH ≥ 1,5 a	Apoplexia hipofisária (raramente)	–

	60, 90 e 120 min	2 vezes, ou ≥ 2 IU/ℓ		

Observação: durante o ITT, para adequada resposta, é necessário haver glicemia < 40 mg/dℓ; ↑ = aumento.
Adaptada de Toogood e Stewart, 2008.

Tabela 49.4 Resultado do ITT para diagnóstico de deficiên cia de GH. Válido para dosagens de GH por anticorpos monoclonais pelos métodos imunofluorimétrico, quimioluminescência ou imunoensaio.

Adultos	Crianças
GH ≤ 3,0 ng/mℓ: DGH grave	GH ≤ 3,2 ng/mℓ: DGH grave
GH 3,1 a 5 ng/mℓ: DGH leve (não indica tratamento)	GH 3,3 a 5 ng/mℓ: DGH leve (já indica tratamento)
GH ≥ 5 ng/mℓ: exclui DGH	GH ≥ 5 ng/mℓ: exclui DGH

Adaptada de Molitch *et al.*, 2011 e Glezer, 2013.

Há também o teste de estímulo de hormônio liberador de hormônio de crescimento (GHRH) associado à arginina, mais seguro que o ITT e com boa acurácia, mas pouco disponível no Brasil.

Para crianças em idade peripuberal, visando reduzir a incidência de falso-positivos nos testes de estímulo, uma vez que a falta dos hormônios sexuais pode causar falência na resposta ao teste, deve-se fazer idealmente os testes de estímulo com a administração prévia de hormônios sexuais. É o que se denomina *priming* hormonal.

O *priming* pode ser realizado com testosterona ou com estrógenos. Há várias maneiras descritas para o fazer, sendo que o protocolo de GH do MS recomenda o seguinte:

- Para meninas a partir de 8 anos em estágio puberal M1 ou M2 de Tanner (ver a classificação completa no Capítulo 13 deste livro, sobre puberdade), fazer estrogênios equinos conjugados na dose de 1,25 mg/m^2 de superfície corporal/dia, dados durante 3 dias consecutivos, nos tempos 72, 48 e 24 h antes do teste de

estímulo

- Para meninos a partir de 9 anos em estágio puberal P1 ou P2, deve-se administrar du doses de 50 mg de cipionato de testosterona antes do teste (uma dose 16 dias e outra 2 dias antes do teste).

Há outros protocolos de administração de *priming*, em diferentes dias e doses, inclusive alguns deles preferindo o uso do premarin (até mesmo em meninos), uma vez que sua administração é oral e o medicamento tem meia-vida sérica menor que a da testosterona. Além disso, sua administração por apenas 2 ou 3 dias não causa ginecomastia ou outros efeitos colaterais na criança.

As crianças com diagnóstico de DGH, quando chegam à idade adulta, precisam refazer os testes para DGH, pois a recuperação espontânea do eixo não é incomum. Os casos de mutação genética conhecida ou alteração estrutural do SNC bem documentada são exceção, não precisando de novo teste.

São aprovados no Brasil o tratamento com GH recombinante humano (rhGH) para, entre outros, os seguintes casos: deficiência de GH leve ou grave em crianças e grave em adultos, crianças com síndrome de Leri-Weil, crianças com baixa estatura e síndrome de Turner, síndrome de Noonan ou síndrome de Prader-Willi, crianças pequenas para a idade gestacional que não atingiram seu canal familiar depois de 2 anos de idade e crianças com baixa estatura (BE) por insuficiência renal crônica, pois sabe-se que nesta situação ocorre resistência ao GH e ao IGF-1, que fica muito mais ligado às IGFBP e menos livre na circulação. Apesar da liberação da Food and Drug Administration (FDA) e de haver estudos que mostram um benefício pequeno no crescimento de crianças com baixa estatura idiopática em uso de GH, o Sistema Único de Saúde (SUS) não libera GH para o tratamento desses casos no Brasil.

A dose do GH em crianças é dependente do peso: 0,1 UI/kg/dia subcutâneo à noite diariamente. Nas situações em que a causa da baixa estatura não é a deficiência de GH, o tratamento é feito na infância com 0,15 UI/kg/dia. Em adultos, começa-se com 0,6 a 1,5 UI/dia, com ajustes da dose a cada 2 a 4 semanas até atingir o alvo de IGF-1 no limite superior da normalidade. Quanto mais jovem o paciente, maior será a dose necessária. Mulheres geralmente também precisam de doses maiores, principalmente se estiverem em uso de estrógenos. A dose máxima para adultos é de 3 UI/dia.

Os efeitos colaterais do uso do GH são diversos: retenção hídrica, edema, artralgia,

parestesias, mialgia, síndrome do túnel do carpo, cefaleia, vômitos, hipertensão intracraniana, papiledema, epifisiólise proximal do fêmur, hiperglicemia, ginecomastia, insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão arterial sistêmica e retinopatia pelo GH. Ainda é controverso se o uso de GH aumenta a incidência de tumores. As contraindicações absolutas para o uso incluem: doença maligna em atividade, hipertensão intracraniana benigna, retinopatia diabética proliferativa ou pré-proliferativa.

O seguimento dos pacientes em tratamento com hGH inclui: avaliação de adesão ao tratamento, efeitos colaterais, VC nas crianças, lipidograma e glicemias periódicos, níveis de IGF-1 e IGFBP-3, densitometria óssea, função tireoidiana e cortisol, se houver outras deficiências hipofisárias associadas.

Para mais informações sobre o tratamento da DGH, consulte o Capítulo 50 – Deficiência do Hormônio de Crescimento.

Hipogonadismo hipogonadotrófico

O diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrófico é feito com a dosagem dos esteroides sexuais baixos (estrógenos e testosterona) e gonadotrofinas inapropriadamente normais ou baixas (FSH e LH), na presença de sintomatologia clínica compatível. O teste dinâmico com hormônio liberador de hormônio luteinizante (LHRH) não é útil para o diagnóstico, por não haver um ponto de corte estabelecido. É preciso lembrar que até o momento não há um consenso sobre o limite inferior da normalidade para dosagem de testosterona. São considerados normais valores > 12 nmol/ℓ ou > 350 ng/dℓ, enquanto são considerados baixos valores < 230 ng/dℓ.

O tratamento do hipogonadismo no sexo masculino é feito com terapia de reposição hormonal com testosterona, indicada para induzir a puberdade e os caracteres sexuais secundários nos meninos e para melhorar função sexual, disposição, massa óssea, força e massa muscular na vida adulta. Na fase pré-puberal, utilizam-se 50 mg intramuscular (IM) de enantato ou cipionato de testosterona uma vez por mês, por 6 a 12 meses, com aumento gradativo da dose (50 mg por vez) a cada 6 meses até atingir 200 a 250 mg a cada 2 a 3 semanas (dose plena utilizada em adultos). Para o início de tratamento na fase pós-puberal, iniciar com dose plena de testosterona (200 a 250 mg IM a cada 2 a 3 semanas). O monitoramento do tratamento é feito pela clínica (houve melhora dos

sintomas?), dosagem de testosterona (mantém-se a testosterona no limite inferior da normalidade, quando a coleta for feita nos dias que antecedem a próxima aplicação, ou é mantida em níveis médios da normalidade, caso seja coletada no tempo médio entre duas aplicações), presença de efeitos colaterais [alterações psiquiátricas, ginecomastia, apneia obstrutiva do sono, alteração no lipidograma, hemograma e transaminases, aumento de antígeno prostático específico (PSA) em homens > 40 anos] e controle da VC e idade óssea em crianças.

O tratamento do hipogonadismo no sexo feminino é feito com terapia de reposição hormonal estrógeno-progestogênica, com o objetivo de obter os caracteres sexuais secundários nas meninas, ciclicidade menstrual, manutenção da massa óssea, além dos benefícios do estrógeno na melhora da sintomatologia de climatério. Na fase pré-puberal, inicia-se o estrógeno em baixa dose (EEC – estrogênios equinos conjugados – 0,15 mg 1 vez/dia) por 2 anos, até o desenvolvimento mamário (estágio M3-4 de Tanner). Após esse período, aumenta-se a dose para EEC 0,3 mg/dia de estrogênio por mais 6 a 12 meses, ajusta-se novamente para 0,625 mg/dia (dose pela de adulto) e associa-se progesterona do 1º ao 12º dia do mês. Para o hipogonadismo na fase pós-puberal, inicia-se a reposição com dose plena de estrógeno (EEC 0,625 mg/dia ou equivalente) com progesterona associada. Essas doses devem ser utilizadas até os 50 a 55 anos de idade.

Para informações mais detalhadas sobre tratamento do hipogonadismo feminino e masculino, ver os Capítulos 24 e 25, respectivamente.

Insuficiência adrenal central ou secundária

Na IA central ou secundária, ocorre déficit de secreção de cortisol e andrógenos (por falta de ACTH), porém não há prejuízo na produção de aldosterona, que é regulada pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), por meio do volume sanguíneo circulante e níveis séricos de potássio. Essa deficiência hipofisária raramente ocorre de maneira isolada, sendo mais frequentemente associada a outras deficiências adeno-hipofisárias, e, em geral, ocorre mais tardiamente (exceto na hipofisite, quando costuma ser o primeiro eixo hipofisário a ser acometido). Junto com a deficiência tireotrófica, é a menos prevalente das deficiências adeno-hipofisárias, mas é a que traz mais risco de mortalidade.

O diagnóstico de insuficiência adrenal deve ser feito inicialmente pelos baixos níveis de cortisol (F) basal às 8 h da manhã em jejum, na presença de um ACTH baixo ou inapropriadamente normal. A interpretação do resultado do teste é:

- Cortisol basal < 3 μg/dℓ: confirma IA
- Cortisol basal > 18 μg/dℓ: exclui IA
- Cortisol basal 3 a 18 μg/dℓ: realizar o teste da cortrosina (ACTH sintético) ou o ITT

No teste da cortrosina, injetam-se 250 μg de ACTH IV e dosam-se o cortisol e o ACTH nos tempos 0, 30 e 60 min. A interpretação do resultado do teste é:

- Cortisol estimulado > 18 μg/dℓ: exclui IA
- Cortisol estimulado 10 a 18 μg/dℓ: IA parcial
- Cortisol estimulado < 10 μg/dℓ: IA completa.

O teste da cortrosina só é capaz de mostrar a IA central nos pacientes que possuírem este diagnóstico há mais de 4 a 6 semanas, que é o tempo necessário para causar atrofia do córtex adrenal e reduzir sua resposta ao ACTH exógeno. O padrão-ouro para o diagnóstico de IA central recente (< 4 a 6 semanas) é o ITT, pois a hipoglicemia causa estímulo direto do ACTH (como este não se eleva, o cortisol também fica baixo no teste, mesmo na fase inicial da IA central). Para o ITT, aplica-se 0,1 UI/kg de insulina IV com dosagem de glicose e cortisol nos tempos 0 min, 15 min, 30 min, 45 min, 60 min, 90 min e 120 min. Na vigência de hipoglicemia confirmada (glicose < 40 mg/dℓ), cortisol < 18 μg/dℓ confirma o diagnóstico de IA. O ITT, conforme já foi relatado, acarreta risco de hipoglicemias graves e, portanto, deve ser realizado sempre na presença de médico, sendo contraindicado em pessoas com < 20 kg, histórico de convulsões ou de insuficiência coronariana, pelo risco de isquemia cardíaca na presença de uma hipoglicemia e idosos com muitos fatores de risco para doença coronariana.

Deve-se lembrar de orientar as pacientes a suspenderem o uso de contraceptivos hormonais por via oral (VO) com estrogênio, pois estes, ao induzirem o aumento da globulina ligadora do cortisol (CBG), podem ocasionar valores elevados de cortisol e mascarar uma eventual IA.

O tratamento da IA deve ser feito com glicocorticoide, dose equivalente de 5 a 10

mg/m² de hidrocortisona, o que geralmente equivalerá a 15 a 25 mg/dia, com orientação para dobrar ou triplicar a dose em caso de estresse ao organismo. Em caso de crise adrenal, administram-se 100 mg de hidrocortisona IV, mantendo-se 50 mg IV a cada 6 a 8 h até a resolução do quadro. A avaliação do tratamento é feita pela clínica, evitando tanto os de sintomas de IA quanto os de excesso de corticoide. Não existe um parâmetro laboratorial para seguimento. É preciso lembrar que a reposição de glicocorticoide deve ser sempre a primeira reposição hormonal (Tabela 49.5) a ser instituída nos pacientes com hipopituitarismo que tiverem essa deficiência, pois o início de tratamento com levotiroxina, por exemplo, antes da reposição do glicorticoide, pode desencadear uma crise de IA aguda e grave.

Tabela 49.5 Resumo da reposição hormonal no hipopituitarismo.

Deficiência hormonal	Faixa etária	Doses recomendadas
GH	Crianças	GH recombinante humano: 0,03 a 0,05 mg/kg/dia (0,1 a 0,15 U/kg/dia), via subcutânea
	Adultos	GH recombinante humano: 0,15 a 0,3 mg/dia (0,45 a 0,9 UI/dia) até 1 mg/dia (3 UI/dia)
ACTH	Crianças	Acetato de cortisona*: 10 a 15 mg/m² via oral Prednisona*: 2,5 mg/dia via oral
	Adultos	Acetato de cortisona*: 25 a 37,5 mg/dia via oral Prednisona*: = a 7,5 mg/dia via oral
	Crise aguda	Hidrocortisona 100 mg IV em *bolus*, seguida de 50 a 100 mg 6/6 h
TSH	Crianças	L-tiroxina Recém-nascidos: 10 a 15 µg/kg/dia 3 a 6 meses: 7 a 10 µg/kg/dia 6 a 12 meses: 6 a 8 µg/kg/dia 1 a 5 anos: 4 a 6 µg/kg/dia 6 a 12 anos: 3 a 5 µg/kg/dia

		> 12 anos: 2 a 3 µg/kg/dia
	Adultos	L-tiroxina 1 a 2 µg/kg/dia
LH e FSH	Indução da puberdade	Sexo masculino: Ésteres de testosterona 50 mg IM mensal por 3 a 6 meses Sexo feminino: estrógenos conjugados (0,15 mg/dia ou 0,3 mg em dias alternados); etinil-estradiol (0,05 a 0,1 µg/kg/dia, 2,5 a 5 µg/kg/dia); 17-betaestradiol (5 µg/kg)
	Adultos	Sexo masculino: Ésteres de testosterona 200 a 250 mg IM a cada 2 a 3 semanas ou undecanoato de testosterona IM 3/3 meses. Gel transdérmico 5 a 10 mg/dia Sexo feminino: estrógenos conjugados (0,6 a 1,25 mg); etinil-estradiol (10 a 20 µg); 17-betaestradiol (1 a 2 mg) e gel transdérmico de estradiol (0,5 a 1 mg/dia) associado a acetato de medroxiprogesterona (5 a 10 mg/dia) ou noretisterona (0,7 a 1 mg) ou outros agentes progestágenos

* Em situações de estresse, as doses devem ser dobradas.
Fonte: Saad *et al*., 2007.

A reposição de mineralocorticoide não é necessária nos casos de IA central, uma vez que não há deficiência de aldosterona. Alguns autores recomendam a reposição de sulfato de de-hidroepiandrosterona (s-DHEA) 25 a 50 mg/dia (medicação não disponível no Brasil), para melhorar o bem-estar, a qualidade de vida e as queixas sexuais.

Para mais informações sobre IA, consultar o Capítulo 7 – Insuficiência Adrenal.

Hipotireoidismo central

O diagnóstico é realizado quando o paciente apresenta níveis baixos de tiroxina (T4) livre com TSH baixo ou inapropriadamente normal. Algumas vezes, o TSH pode encontrar-se discretamente elevado, o que dificulta o diagnóstico. Isso pode ocorrer pela produção de TSH em formas altamente sializadas com pouca atividade biológica e

meia-vida prolongada, ou caso haja algum interferente no método laboratorial, como anticorpos heterófilos. É importante também a avaliação simultânea com ultrassonografia de tireoide e anticorpos (anti-TPO e anti-Tg), para excluir a presença de hipotireoidismo primário.

O tratamento é feito com levotiroxina (T4), objetivando manter o T4 livre no terço superior da normalidade. Não há indicação de monitoramento dos níveis de TSH nesses casos. É importante lembrar que, caso haja deficiência também do eixo corticotrófico, este deve ser reposto (com glicocorticoide) antes de iniciar a reposição da levotiroxina.

Para mais informações sobre hipotireoidismo, consultar o Capítulo 59 – Hipotireoidismo.

Hipoprolactinemia

A hipoprolactinemia é uma manifestação muito rara de hipopituitarismo e, quando presente, é um marcador de gravidade da lesão hipofisária, pois geralmente é o último hormônio a se alterar. A única consequência clínica é a falha na lactação em mulheres que queiram amamentar. O diagnóstico é feito pela dosagem do nível sérico de prolactina, que pode se encontrar muito baixo ou indetectável, e não possui tratamento específico.

Sugestões de leitura

Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS et al. Task Force, Endocrine Society. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2536-59.

Brasil. Ministério da Saúde. *Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas.* 2010.

Carvalho RL.*Hipopituitarismo: diagnóstico e tratamento*. IX Curso de Atualização em Endocrinologia na Prática Ambulatorial. Disciplina de Endocrinologia FMUSP, 2014.

Gardner DG. Hipotálamo e glândula hipofisária. Hipopituitarismo. In: Gardner DG, Shoback D.*Endocrinologia básica e clínica de Greenspan*. 9.ed. Porto Alegre: McGraw-Hill; 2013.

Glezer A. *Avaliação hipofisária e diagnóstico do hipopituitarismo*. Workshop de neuroendócrino do HC-FMUSP, 2013.

Machado MC. *Etiologias não tumorais do hipopituitarismo.* Workshop de neuroendócrino do HCFMUSP, 2013.

Mehta A, Dattani MT. Developmental disorders of the hypothalamus and pituitary gland associated with congenital

hypopituitarism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22(1): 191-206.

Melmed S. Anterior pituitary and posterior pituitary. In: Melmed SK, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM *Williams textbook of endocrinology.* 12.ed. Philadelphia: Saunders, 2011.

Molitch ME et al. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society Clinical practic guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(6):1587-609.

Persani L. Central hypothyroidism: pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(9): 3068-78.

Saad MJA, Maciel RMB, Mendonça BB. *Endocrinologia.* São Paulo: Atheneu; 2007. *Hipopituitarismo e síndrome da deficiência de GH em adultos.*

Salgado LR. *Hipófise: glândula fundamental em endocrinologia.* São Paulo: Atheneu, 2013. Hipopituitarismo.

Schneider HJ, Aimaretti G, Kreitschmann-Andermahr I, Stalla GK, Ghigo E. Hypopituitarism. *Lancet.* 2007;369:1461-70.

Tessnow AH, Wilson JD. The changing face of Sheehan's syndrome. *Am J Med Sci.* 2010;340(5):402-6.

Toogood AA, Stewart SM. Hypopituitarism: clinical features, diagnosis and management. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008;37:235-61.

Vilar L. *Endocrinologia clínica.* 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013. Hipopituitarismo: diagnóstico e tratamento.

Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ et al. Investigation, treatment a monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(5): 507-14.

50

Deficiência do Hormônio de Crescimento

Introdução

O hormônio de crescimento (GH) é um dos principais reguladores do crescimento humano. É secretado de forma pulsátil pelos somatotrofos da hipófise anterior e, além de diversas ações metabólicas, promove crescimento e diferenciação celular direta e indiretamente. No fígado, o GH é capaz de induzir a produção dos fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGF-1 e IGF-2), que são hormônios que também irão estimular a proliferação celular e o crescimento celular, além de induzir a produção das proteínas de ligação destes hormônios, chamadas proteínas ligadoras de fatores de crescimento (IGFBP). Existem seis tipos de IGFBP descritas atualmente sendo a IGFBP-3 a mais importante delas, por ser a que carreia 90 a 95% dos IGF-1 e IGF2 circulantes.

Além de promover o crescimento, o GH, principalmente por meio dos IGF apresenta efeitos metabólicos, como efeitos anabólicos a curto prazo, lipólise e hiperinsulinemia a longo prazo e regulação da composição corporal, da massa óssea e da resposta imune.

Epidemiologia

A deficiência de GH (DGH) é a deficiência adeno-hipofisária mais prevalente em pacientes portadores de lesões hipotálamo-hipofisárias, tanto em crianças como em adultos, mas seu reconhecimento clínico é mais difícil na idade adulta. A DGH está quase sempre presente em pacientes com pan-hipopituitarismo, independente da causa, estando associada à diminuição da qualidade e da expectativa de vida nesses pacientes.

Em crianças, estima-se uma frequência de DGH de 1:3.500 a 1:10.000 nascidos vivos. Os diferentes critérios diagnósticos e a variabilidade de respostas obtidas nos

testes provocativos para avaliação de DGH tornam a incidência desta morbidade variável em cada serviço. Em adultos, a prevalência de DGH é de 200 casos por milhão.

Etiologia

DGH na infância:

- Mutação genética que afete a síntese do GH (DGH congênito), como mutações nos genes *PROP1* ou *PIT 1*, por exemplo
- Alterações estruturais: malformação ou doença que altere a anatomia hipotálamo-hipofisária
- Tumor selar: craniofaringioma, adenomas hipofisários
- Radioterapia (RT) hipofisária
- Cirurgia selar
- Idiopática: principal causa de DGH na infância.

DGH no adulto:

- DGH desde a infância, que não recuperou o eixo na vida adulta
- Traumatismo cranioencefálico (TCE)
- Doença ou lesão da região hipotálamo-hipofisária
- Tumores selares
- RT selar
- Cirurgia selar
- Idiopática: rara. Sempre excluir que não seja resposta achatada no teste de tolerânci insulina (ITT) pela obesidade, por exemplo, que cursa com GH baixo, mas IGF-normal.

Quadro clínico

N o *período neonatal*, tem-se um quadro de hipoglicemias graves com convulsões, icterícia prolongada por hiperbilirrubinemia conjugada, hipotermia, micropênis, dificuldade para mamar e déficit de crescimento e de ganho de peso.

N a *infância*, ocorre quadro de baixa estatura com redução da velocidade de crescimento (VC), alterações na dentição, fronte proeminente e voz fina e estridente.

Na *vida adulta*, o quadro é mais inespecífico:

- Fraqueza, astenia, fadiga, queda do estado geral, mal-estar, indisposição, piora da qualidade de vida e do sono
- Depressão, distúrbios psiquiátricos e labilidade emocional
- Perda de massa óssea, osteopenia, osteoporose e fraturas
- Redução de massa magra, aumento de massa gorda e obesidade visceral
- Resistência insulínica, não pela falta do GH diretamente, mas pelo perfil de obesida e síndrome metabólica destes pacientes
- Piora da dislipidemia, aterosclerose prematura por piora do perfil metabólico e aumento de marcadores inflamatórios sistêmicos e da espessura da íntima carotídea
- Perda da vasodilatação arterial que deveria ocorrer em momentos de estresse e exercício, com possível aumento de pressão arterial diastólica
- Redução da espessura de ventrículo esquerdo, da parede posterior e do septo, causando redução da fração de ejeção
- Aumento de 3 vezes na mortalidade.

Diagnóstico

O diagnóstico de DGH deve ser feito baseado na suspeita clínica, fatores de risco presentes e resultados de testes dinâmicos.

A DGH da infância geralmente cursa com redução do IGF-1 e IGFBP-3; no entanto somente 50% dos casos DGH em adultos apresentam redução de IGF-1 e IGFBP-3 Portanto, um IGF-1 baixo em um adulto aumenta a suspeita diagnóstica de DGH, ma um IGF-1 normal não a exclui. Além disso, há causas de redução do IGF-1 que não a DGH, como é o caso de desnutrição, disfunção hepática, hipotireoidismo ou doenças crônicas, por exemplo.

A única maneira de confirmar o diagnóstico é pelos testes dinâmicos. A dosagem do GH basal não deve ser utilizada para diagnóstico de DGH, uma vez que sua secreção é pulsátil e seu nível sérico pode vir bastante reduzido, sem significado

nenhum.

As exceções nas quais se pode diagnosticar DGH sem necessidade de teste dinâmico são:

- IGF-1 baixo associado a três ou mais déficits hormonais hipofisários (97% de sensibilidade para DGH), ou seja, no pan-hipopituitarismo, uma vez que a deficiência de GH é uma das primeiras a surgir
- Adulto com IGF-1 baixo e DGH na infância confirmada na presença de anormalidade estrutural irreversível em região selar, congênita ou adquirida, ou mutação genética confirmada que impeça a síntese ou ação do GH.

O padrão ouro para o diagnóstico de DGH é o teste de tolerância à insulina. Aplica-se 0,1 UI/kg de insulina intravenosa (IV), em *bolus*, e mede-se o GH e a glicemia nos tempos 0, 15, 30, 45, 60 e 90 min. A hipoglicemia suprime a secreção de somatostatina e estimula receptores alfa-adrenérgicos, aumentando a liberação de GH.

Esse teste apresenta um grande risco de hipoglicemias graves e, portanto, deve ser realizado sempre na presença de médico, em paciente com acesso venoso puncionado e glicose a 50% disponível ao lado. Está contraindicado em pacientes com menos de 20 kg, pois o acesso venoso pode ser muito difícil, em pessoas com histórico de convulsões ou de insuficiência coronariana, pelo risco de isquemia cardíaca na presença de uma hipoglicemia, e em idosos, principalmente se houver muitos fatores de risco para doença arterial coronariana.

A Tabela 50.1 mostra os resultados possíveis no teste ITT com sua adequada interpretação.

Tabela 50.1 Resultados do ITT para diagnóstico de DGH.

Adultos	Crianças
GH ≤ 3 ng/mℓ: DGH grave	GH ≤ 3,2 ng/mℓ: DGH grave
GH 3,1 a 5 ng/mℓ: DGH leve (não indica tratamento)	GH 3,3 a 5 ng/mℓ: DGH leve (já indica tratamento)
GH ≥ 5 ng/mℓ: exclui DGH	GH ≥ 5 ng/mℓ: exclui DGH

Obs.: valores para GH dosado por anticorpos monoclonais por método imunofluorimétrico (IFMA)

Obs.: valores para GH dosado por anticorpos monoclonais por método imunofluorimétrico (IFMA), quimioluminescência ou imunoensaio.
Adaptada de Molitch *et al.*, 2011 e Glezer, 2013.

O protocolo de GH do Ministério da Saúde (MS) considera como deficiente valores de GH < 5 ng/mℓ quando a dosagem é feita com métodos *monoclonais* como o ensaio imunoenzimático ELISA, quimioluminescência, imunofluorimetria, imunoensaio por anticorpos monoclonais e valores < 10 ng/mℓ quando se faz dosagem por radioimunoensaio com anticorpos policlonais, que quase não são mais utilizados atualmente.

O teste do glucagon seria uma segunda escolha para adultos com contraindicação ao ITT. Administra-se 1 mg IV de glucagon em *bolus* e colhem-se GH, glicemia e cortisol nos tempos 0, 60, 90, 120, 150 e 180 min. O mecanismo de ação do glucagon para o estímulo do GH ainda não é bem esclarecido. Os valores de referência são os mesmos do ITT. Os obesos podem não responder ao teste, mesmo sem DGH. Há também o teste de estímulo com o hormônio liberador de hormônio do crescimento (GHRH) associado à arginina, mais seguro que o ITT e com boa acurácia, mas não é amplamente disponível. Aplica-se GHRH 1 a 10 μg/kg e arginina 0,5 g/kg de peso (máximo de 30 g). Dosa-se GH nos tempos 0, 30, 60, 90 e 120 min. Os valores de GH > 4,1 ng/mℓ excluem déficit grave de GH.

Em crianças, pode-se dispor também do teste da clonidina, que se mostrou adequado para o diagnóstico de DGH nessa faixa etária. Nos adultos, no entanto, esse teste não funciona. A clonidina é um agonista alfa-adrenérgico, age provavelmente estimulando a liberação do GHRH. Aplica-se uma dose de 0,1 mg/m^2 de superfície corporal de clonidina por via oral. Dosa-se o GH nos tempos 0, 60, 90 e 120 min. Dentre os efeitos colaterais, pode causar sonolência e hipotensão. Os valores de referência de GH são os mesmos do ITT.

As crianças que recebem o diagnóstico de DGH, quando chegam à idade adulta, precisam repetir os testes diagnósticos para DGH, pois a recuperação do eixo somatotrófico não é incomum, principalmente nos casos de DGH idiopática, sem causa anatômica e sem alteração genética reconhecida. Para realizar os testes, é necessário um intervalo de tempo superior a 6 meses sem aplicação de GH, para evitar supressão do eixo pela aplicação do GH exógeno. A exceção são os casos de crianças com DGH por mutação genética confirmada ou alteração estrutural de sistema nervoso central

(SNC) muito bem estabelecida e irreversível, pois nesses casos não haverá recuperação do eixo e não há necessidade de novos testes.

Na deficiência de GH grave, o diagnóstico é mais evidente tanto pela clínica quanto pela ausência de resposta aos testes provocativos. Quando se tem uma DGH parcial, o diagnóstico torna-se mais difícil, porque além dos achados clínicos serem menos evidentes, os níveis de GH podem se sobrepor entre o normal e o anormal.

Tratamento

Histórico

- 1950: iniciou-se o uso de GH cadavérico
- 1985: criou-se o GH recombinante [hormônio do crescimento humano (hGH)] fabricado por engenharia genética, sendo inicialmente utilizado para tratar DGH em crianças
- 1996: aprovação da Food and Drug Administration (FDA) para uso de GH em adulto

Indicações

Atualmente, no Brasil, está aprovado o uso de hGH para tratamento de crianças com DGH leve e adultos com DGH grave (< 3 ng/mℓ no ITT), crianças com baixa estatura e síndrome de Turner, síndrome de Noonan, síndrome de Leri-Weil ou síndrome de Prader-Willi, crianças com insuficiência renal crônica e baixa estatura ou crianças pequenas para a idade gestacional (PIG) que não recuperaram o canal de crescimento. Apesar da liberação do FDA e de haver estudos que mostram um pequeno benefício no crescimento de crianças com baixa estatura idiopática em uso de GH, o MS não libera a medicação para o tratamento desses casos no Brasil. Outros usos são muito discutidos e, até o momento, são *off label* no Brasil.

Benefícios

O tratamento com GH, além de promover ganho estatural em crianças, altera a composição corporal, aumentando a massa magra e reduzindo a massa gorda, reduz a circunferência abdominal, aumenta a massa óssea e reduz o líquido extracelular. Estas mudanças já podem ser comprovadas em bioimpedância após 6 meses de tratamento. Além disso, ocorre melhora da dislipidemia com redução de lipoproteína de baixa

densidade-colesterol (LDL-c) e aumento de lipoproteína de alta densidade-colesterol (HDL-c). Tem-se ainda melhora dos parâmetros inflamatórios [redução de proteína C reativa (PCR)]. Em relação ao sistema cardiovascular, observa-se melhora da vasodilatação, redução da pressão arterial sistêmica, melhora da função sistólica e aumento da massa ventricular esquerda. Quanto às mudanças osteometabólicas, há melhora da osteoporose/osteopenia. Ocorre aumento da reabsorção óssea nos primeiros 3 meses de tratamento e depois começa a haver mais formação que reabsorção. Portanto, só se deve repetir a densitometria óssea após 1 ano de tratamento.

A reposição de hGH pode melhorar também a sintomatologia geral, causando maior disposição e melhora da qualidade de vida. Até o momento não há nenhuma comprovação de que o tratamento com hGH consiga reduzir o risco cardiovascular e a mortalidade aumentada que esses pacientes apresentam. Em alguns pacientes, o perfil de resistência à insulina melhora com o tratamento e em outros piora.

Esquemas de tratamento

Em crianças, a utilização da dose do hGH é dependente do peso. Para DGH, utiliza-se 0,1 UI/kg/dia, administrada por via subcutânea à noite diariamente. Nos outros casos (PIG, síndrome de Turner etc.), geralmente calcula-se 0,15 UI/kg/dia.

Em adultos, começar com 0,6 a 1,5 UI/dia, e a cada 2 a 4 semanas aumentar a dose em 0,3 UI até atingir o alvo de IGF-1, que deve ficar no limite superior da normalidade para sexo e idade ou até a dose máxima de GH permitida para adultos (3 UI/dia). Quanto mais jovem o paciente, maior é a dose necessária. Mulheres geralmente também precisam de doses maiores, principalmente se estiverem em uso de estrógenos.

- < 30 anos: começa-se com 1,5 UI/dia, aumentar a dose a cada 2 semanas
- 30 a 60 anos: começa-se com 0,9 UI/dia, aumentar a dose a cada 4 semanas
- > 60 anos: começa-se com 0,6 UI/dia, aumentar a dose a cada 6 a 8 semanas.

O hGH está disponível em frasco-ampola ou caneta para aplicação. No Capítulo 12 são encontradas as apresentações comerciais de GH disponíveis no mercado atualmente.

É preciso lembrar que 3 UI de hGH equivale a 1 mg.

Os efeitos colaterais do uso do hGH são: retenção hídrica, edema, artralgia,

parestesias, mialgia, síndrome do túnel do carpo, cefaleia, vômitos, hipertensão intracraniana (HIC), papiledema, epifisiólise proximal do fêmur, escoliose, hiperglicemia, ginecomastia, nevos cutâneos, traços acromegálicos, insuficiência cardíaca congestiva (ICC) hipertrófica, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e retinopatia pelo GH.

Aparentemente, ocorre aumento de incidência de leucemia, linfoma não Hodgkin e tumores intracranianos na população usuária de hGH, em comparação à população geral, tendo os demais cânceres a mesma incidência do resto da população, porém esses dados são ainda bastante controversos. No entanto, sabe-se que o hGH acelera o crescimento de neoplasias preexistentes, sendo, por isso, contraindicado em pessoas com câncer em atividade. Em casos de pacientes com tumores, o uso de hGH deve ser evitado por, pelo menos, 2 anos livres da presença do tumor e idealmente só deve ser reiniciado se autorizado pelo oncologista.

Devem ser realizados exames de imagem periódicos em pacientes com tumores selares residuais, mas a reposição de hGH não impõe necessidade de intensificar essa avaliação.

As contraindicações absolutas para o uso de hGH são: doença maligna em atividade, hipertensão intracraniana benigna e retinopatia diabética proliferativa ou pré-proliferativa.

O GH aumenta a conversão de tiroxina (T4)para tri-iodotironina (T3), por isso durante sua reposição pode ser necessário ajustar a dose da levotiroxina para manter os valores de T4 no alvo. Além disso, na DGH ocorre aumento na conversão da cortisona para cortisol, podendo mascarar um hipocortisolismo parcial, que, por sua vez, pode aparecer após o início da reposição do GH (pois o GH estimula a 11-beta-HSD tipo 2 que converte cortisol em cortisona). Portanto, pode ser necessário aumentar a dose de reposição de glicocorticoides em pacientes com IA que iniciem a reposição de hGH.

Seguimento dos pacientes em uso de hGH

- Avaliação semestral no adulto e trimestral na criança
- Avaliar aderência, tolerância e efeitos colaterais
- Velocidade de crescimento (VC) na criança a cada 3 a 6 meses

- Níveis de IGF-1 (manter no limite superior da normalidade) e IGFBP- (inicialmente mensal enquanto titula a dose, depois semestral)
- Lipidograma e glicemia de jejum
- Função tireoidiana e cortisol, se houver outros prejuízos hipofisários. Pode ser necessário aumentar a dose de reposição de levotiroxina e pode ser diagnosticada uma insuficiência adrenal previamente mascarada pela DGH
- Densitometria mineral óssea inicial. Se alterada, repetir anualmente.

Na criança, o uso do GH pode ser interrompido quando o VC é < 2 cm/ano e a idade óssea é > 14 anos na menina e > 16 anos no menino. No entanto, alguns autores preferem continuar esta reposição por pelo menos mais um tempo, visando a otimizar a aquisição do pico de massa óssea. Outros acreditam que prorrogar essa reposição na dose de criança além da idade de fechamento da cartilagem epifisária não traria benefício do ponto de vista de pico de massa óssea.

Cerca de 6 meses após a interrupção do tratamento com hGH, deve-se reavaliar o eixo somatotrófico, para saber se o paciente permanece ou não com DGH, e discute-se caso a caso sobre continuar ou não o tratamento na vida adulta. Se o paciente mantiver DGH e for optado por manter o tratamento com hGH na vida adulta, deve-se então reiniciar o tratamento, mas agora com as doses de adulto, que não são mais dependentes do peso do paciente.

Sugestões de leitura

Birzniece V, Ho KK. Patching up a better pill for GH-deficient women. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2012.

Brasil. Ministério da Saúde. *Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas.* 2010.

Glezer A. *Avaliação hipofisária e diagnóstico do hipopituitarismo.* Workshop de neuroendócrino do HCFMUSP 2013.

Martins MR, Abucham J. hGH treatment impact on adrenal and thyroid functions*Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008;52(5): 889-900.

Melmed S. Anterior pituitary and posterior pituitary. In: Melmed SK, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM *Williams textbook of endocrinology.* 12ª ed. Philadelphia: Saunders; 2011.

Molitch et al. Adult growth hormone deficiency guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006,91(5):1621-34.

Molitch ME et al. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1587-1609.

Salgado LR. *Hipófise: glândula fundamental em endocrinologia*. São Paulo: Atheneu; 2013. Deficiência de hormônio de crescimento em crianças (DGH): bases moleculares – Diagnóstico e tratamento e deficiência de hormônio de crescimento (DGH) em adultos.

Vilar L. *Endocrinologia clínica*. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013. Armadilhas nas dosagens do GH IGF-1 para o diagnóstico de acromegalia e da deficiência de GH e usos e abusos do hormônio de crescimento.

51

Apoplexia Hipofisária

Definição

A apoplexia é um infarto hipofisário, hemorrágico ou isquêmico, que pode ocorrer espontaneamente ou após algum trauma ou estímulo hipofisário. A apoplexia hipofisária está associada ao diabetes melito, à hipertensão arterial sistêmica (HAS), à anemia falciforme e ao choque hipovolêmico.

A incidência de apoplexia varia de 2 a 7% nos pacientes com adenoma hipofisário. A maioria dos pacientes está na quinta ou sexta década de vida e há um leve predomínio de homens.

Etiologia

- Espontânea, principalmente em macroadenomas hipofisários
- Após algum teste dinâmico, como o hormônio liberador de corticotrofina (CRH) desmopressina (DDAVP), hormônio liberador de tireotrofina (TRH), hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), teste de tolerância à insulina (ITT). A maior parte dos casos (83%) ocorre nas primeiras 2 h após o teste, mas pode surgir após vários dias
- Após o início de tratamento de prolactinomas com agonistas dopaminérgicos
- Distúrbios de coagulação, administração de heparina
- Radioterapia (RT)
- Traumatismo cranioencefálico (TCE)
- Cirurgia com repercussão sistêmica (cirurgias torácicas, cardíacas, abdominais etc.)
- Situações de baixo fluxo sanguíneo, como choque hemorrágico (p. ex., na síndrome de Sheehan).

Quadro clínico

A maioria dos casos de apoplexia hipofisária é assintomática, sendo o diagnóstico feito apenas após um achado de exame de imagem de um adenoma hipofisário cujo tamanho se reduziu espontaneamente ou que mostra a presença de sangue no leito hipofisário.

Menos frequentemente, a apoplexia pode cursar com sintomatologia clássica de cefaleia, náuseas, vômitos, fotofobia, hipertensão intracraniana (HIC), rigidez de nuca, meningismo, oftalmoplegia (por acometimento do III par craniano), ptose palpebral, febre, hipoglicemia e alteração do nível de consciência, variando desde confusão mental até coma. Pode ainda evoluir com quadro de deficiência de hormônios hipofisários, como insuficiência adrenal ou até pan-hipopituitarismo. Mais raramente, pode cursar com diabetes insípido. As deficiências hormonais podem ser transitórias ou permanentes.

Diagnóstico

O diagnóstico na fase aguda é feito pelo exame de imagem de hipófise [tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM)], evidenciando sangue no leito hipofisário, com brilho no exame sem contraste ou, em casos de isquemia, imagem iso ou hipoecogênica na região selar.

Diante de um quadro de apoplexia, deve-se sempre coletar os testes de função hipofisária basal ao diagnóstico, com o objetivo de saber se havia algum tumor hipofisário funcionante e/ou alguma deficiência hormonal em decorrência do tumor ou da própria apoplexia. Em um estudo com 13 pacientes que tiveram apoplexia, foi evidenciado em sete pacientes cortisol basal < 5 μg/dℓ, em quatro pacientes cortisol basal entre 5 e 15 μg/dℓ e em apenas dois pacientes um cortisol basal > 15 μg/dℓ. É importante a avaliação do eixo corticotrófico, em vista do risco de insuficiência adrenal, que é a principal causa de mortalidade desses pacientes. Em relação aos outros eixos, no mesmo estudo, foi detectada em cinco pacientes deficiência do eixo tireotrófico e, em todos os pacientes, deficiência do eixo gonadotrófico.

Além disso, deve-se ficar atento ao estado volêmico e dos níveis de sódio do paciente, pois é muito comum a evolução para diabetes insípido (temporário ou permanente) nesses casos.

Tratamento

Casos assintomáticos ou pouco sintomáticos podem ser seguidos clinicamente, em observação hospitalar com monitoramento dos sinais vitais, balanço hídrico e sódio sérico, pelo alto risco de evolução para diabetes insípido e desidratação grave nestes casos.

É importante manter a hidratação e a corticoterapia sistêmica em altas doses [dexametasona 4 mg intravenosa (IV), em *bolus*, seguindo com 2 mg IV 4/4 h, p. ex.] para reduzir o edema inflamatório local. Com o tempo, o hematoma é reabsorvido e o nível neurológico e demais sintomas vão melhorando, com possibilidade de reversão das deficiências hormonais. Na fase inicial, é importante a avaliação da função de todos os eixos hipofisários e a reposição de possíveis deficiências.

Nos casos mais graves, cursando com déficit neurológico importante ou perda visual, pode-se também iniciar o tratamento conservador, mas deve-se manter vigilância e, caso não haja melhora ou haja piora clínica dentro dos primeiros 7 dias de tratamento, deve-se então optar pelo tratamento cirúrgico para descompressão do hematoma hipofisário. A paralisia dos III, IV e VI pares cranianos por si só não é uma indicação para cirurgia imediata, uma vez que essas manifestações comumente se resolvem dias ou semanas após o início do tratamento conservador.

Os pacientes que iniciaram o tratamento clínico conservador devem ser reavaliados continuamente, a cada 2 a 4 h, para identificar qualquer piora neurológica abrupta que indique a mudança do tratamento para o cirúrgico. Alguns casos podem melhorar muito com a dexametasona, não necessitando de tratamento cirúrgico de urgência.

Acompanhamento a longo prazo

Todo paciente com apoplexia, tratado de maneira conservadora ou com cirurgia, deve realizar uma RM de hipófise de 3 a 6 meses após o evento para avaliar crescimento tumoral. Após esse período, é recomendada a reavaliação anual por pelo menos 5 anos.

A avaliação dos eixos hormonais também deve ser feita em todo paciente após 4 a 8 semanas do evento. Cerca de 80% dos pacientes vão necessitar de alguma reposição hormonal permanente. A pesquisa de déficit hormonal deve ser realizada ao menos uma vez por ano em todo paciente.

Sugestões de leitura

Arafah BM, Harrington JF, Madhoun ZT, Selman WR. Improvement of pituitary function after surgical decompressio for pituitary tumor apoplexy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71:323-8.

Ayuk J, McGregor EJ, Mitchell RD, Gittoes NJ. Acute management of pituitary apoplexy-surgery or conservativ management? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;61:747-52.

Chandler WF, Barkan AL. Treatment of pituitary tumors: a surgical perspective. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008;37: 63-4.

Lubina A, Olchovsky D, Berezin M et al. Management of pituitary apoplexy: clinical experience with 40 patients. *Acta Neurochir (Wien)*. 2005;147:151-7.

Melmed S. Anterior pituitary. In: Melmed SK, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams textbook of endocrinology.* 12. ed. Philadelphia: Saunders, 2011.

Rajasekaran S, Vanderpump M, Baldeweg S et al. UK guidelines for the management of pituitary apoplexy. Pituitar Apoplexy Guidelines Development Group: may 2010. *Clinical Endocrinology.* 2011;74:9-20.

Wakai S, Fukushima T, Teramoto A, Sano K. Pituitary apoplexy: its incidence and clinical significance. *J Neurosurg*. 1981;55:187-93.

Zayour DH, Selman WR, Arafah BM. Extreme elevation of intrasellar pressure in patients with pituitary tumo apoplexy: relation to pituitary function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:5649-54.

52

Manejo dos Tumores Hipofisários na Gestação

Prolactinomas

O tratamento da hiperprolactinemia com agonistas dopaminérgicos e/ou cirurgia transesfenoidal comumente restaura a fertilidade da mulher, que pode então engravidar. No entanto, mulheres grávidas com prolactinoma requerem cuidados especiais.

Microprolactinomas

Nos casos de mulheres com microprolactinoma que engravidam, a orientação deve ser suspender o agonista dopaminérgico, uma vez que a minoria dos microprolactinomas cresce durante a gestação (apenas 2,5 a 5%). Deve-se acompanhar a gestante clinicamente a cada 1 a 3 meses ou de acordo com o aparecimento de sintomas de compressivos, como cefaleia e distúrbios visuais. Caso haja alguma sintomatologia suspeita de crescimento tumoral, realiza-se ressonância magnética (RM) de hipófise sem contraste e campimetria para avaliar se houve crescimento tumoral de risco. Se não houver sintomatologia compressiva, esses exames não precisam ser solicitados. Na gestação, a prolactina não deve ser solicitada, pois seus valores podem estar elevados simplesmente pela gestação, podendo alcançar valores de 250 ng/mℓ, não significando progressão do tumor.

Caso seja confirmado o crescimento do tumor durante a gestação, deve-se reintroduzir o agonista dopaminérgico. Ambos são seguros, mas atualmente há mais experiência com o uso da bromocriptina do que com a cabergolina durante a gestação. A grande maioria das pacientes obterá controle com a medicação. Se a gestante não obtiver controle com o tratamento clínico e mantiver sintomas compressivos, opta-se por induzir parto prematuro, caso a gestação já esteja próxima do seu final, ou por

tratamento cirúrgico do prolactinoma com cirurgia transesfenoidal (CTS), idealmente no segundo trimestre, se a gestação ainda estiver no seu início ou no meio.

Após a gestação, caso o prolactinoma esteja controlado, pode-se manter a medicação suspensa para permitir a amamentação e só depois avaliar a necessidade de reintrodução. Se o prolactinoma não estiver controlado, mantém-se o agonista dopaminérgico que, por reduzir a prolactina, irá impedir a amamentação. Nesse caso, a paciente não irá amamentar, não por contraindicação da medicação, e sim porque os níveis de prolactina estarão baixos, impedindo a produção de leite (Figura 52.1).

Macroprolactinomas

Nos casos dos macroprolactinomas, o ideal é que a paciente só engravide após, no mínimo, 1 ano de tratamento já com o tumor intrasselar, para reduzir o risco de crescimento na gestação. Mesmo assim, entre 15,5 e 41,3% dos macroprolactinomas crescem durante a gestação, causando sintomas nas pacientes. Nos casos já operados, essa porcentagem se reduz para 5%. Por este motivo, o ideal é que pacientes com macroprolactinomas mantenham o agonista dopaminérgico durante toda a gestação, principalmente se o tumor ainda tiver componente suprasselar. Para alguns tumores intrasselares, pode-se optar por suspender o agonista dopaminérgico, reintroduzindo-o posteriormente, se necessário. Caso se opte por suspender o agonista dopaminérgico, deve-se manter uma vigilância intensiva. Em todos os casos de macroprolactinomas, deve-se fazer avaliação clínica a cada 1 a 2 meses, avaliando sintomas neurológicos ou visuais e campimetria de 3 em 3 meses. Se surgir alguma sintomatologia suspeita de crescimento tumoral ou alteração na campimetria, deve-se obter RM de sela túrcica sem contraste e, se confirmado o crescimento tumoral, otimiza-se o controle clínico medicamentoso, aumentando a dose do agonista dopaminérgico. Se não for possível obter o controle, indica-se tratamento cirúrgico do prolactinoma, da mesma maneira descrita anteriormente para os microprolactinomas que crescem durante a gestação.

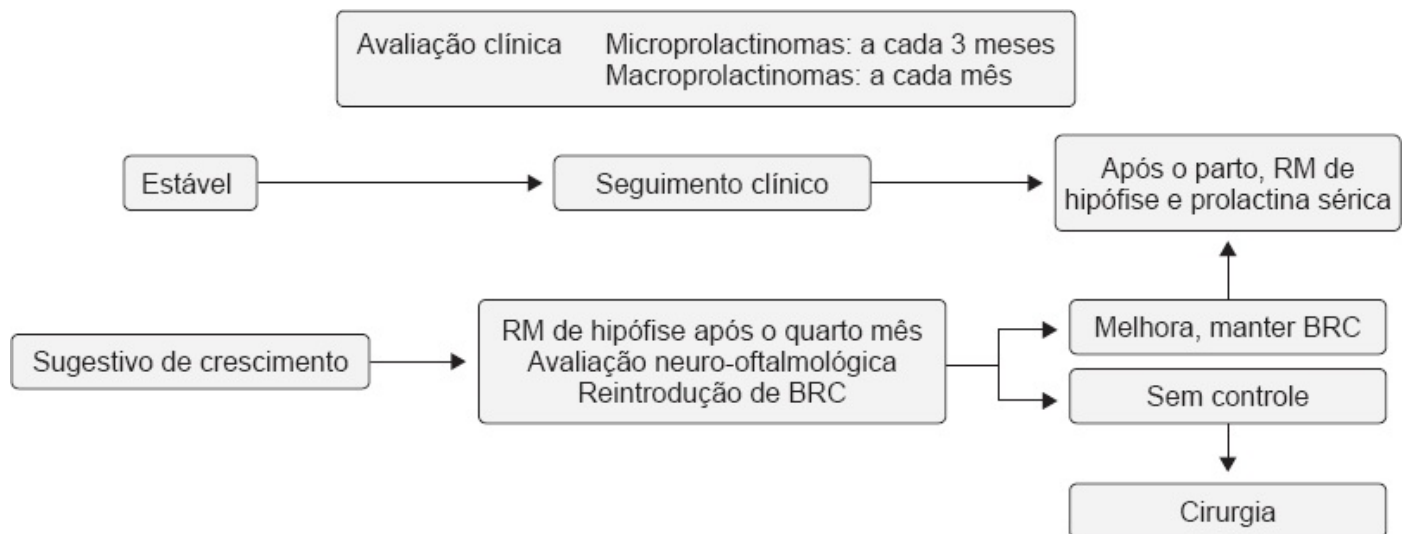



Figura 52.1 Manejo do prolactinoma na gestação.

O uso de cabergolina durante a gestação ainda não foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) pela carência de estudos, mas até então estudo em aproximadamente 600 gestantes em uso de cabergolina não mostrou aumento de complicações maternas ou fetais. Portanto, apesar de ainda ser considerado um tratamento *off label*, parece ser bastante seguro durante a gravidez.

Não há relatos de crescimento do tumor durante a amamentação, provavelmente porque o estímulo da sucção é menor que o estímulo estrogênico durante a gestação. Logo, não existe contraindicação para amamentação nessas pacientes. Em relação às pacientes que estavam em uso de agonista dopaminérgico durante a gestação, deve-se individualizar cada caso e, naqueles casos em que se opte pela manutenção do fármaco, a prolactina (PRL) estará baixa e não permitirá a amamentação.

Logo após o parto ou quando a amamentação for suspensa, a paciente deve ser reavaliada em até 2 meses. É interessante notar que os valores de PRL sérica comumente diminuem ou até se normalizam após a gestação, quando comparados com os valores pré-gestacionais. Não se sabe bem o motivo, mas acredita-se que possa ser devido a microinfartos e necrose no adenoma secundários ao forte estímulo estrogênico durante a gestação.

Acromegalia

Durante a gestação, a placenta produz grandes quantidades de hormônio do crescimento (GH) placentário (GH-V), que estimula o fígado a produzir fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) que, por sua vez, inibe a produção de GH hipofisário (GH-N). A partir de 8 a 10 semanas de idade gestacional (IG), o GH-V começa a aumentar e, a partir da segunda metade da gestação, a principal fração de GH circulante na gestante será o GH placentário. O hormônio lactogênio placentário (HPL), que também aumenta muito na gestação, tem ações semelhantes às do GH e, da mesma maneira que o GH-V, estimula o aumento de IGF-1 produzido pelo fígado.

Não é muito comum uma paciente acromegálica em atividade conseguir engravidar, devido às comorbidades associadas à acromegalia, como o hipogonadismo, a hiperprolactinemia, a resistência à insulina e a síndrome dos ovários policísticos. No entanto, eventualmente a gravidez pode acontecer.

Como os ensaios laboratoriais não conseguem diferenciar entre GH-N e GH-V, toda gestante terá níveis aumentados de GH e de IGF-1 fisiologicamente, tornando impossível fazer o diagnóstico de acromegalia em uma mulher que está gestante. Portanto, se houver suspeita de acromegalia, será necessário esperar o término da gestação para fazer a avaliação. Uma paciente acromegálica grávida terá elevação do GH, tanto pela fração GH-V quanto pela fração GH-N, que não é suprimida como ocorre fisiologicamente, já que sua produção é autônoma.

Há descrição de alguns casos de gestantes acromegálicas em que ocorre a redução dos níveis de IGF-1 na gravidez. Isso pode acontecer por algumas causas, como apoplexia hipofisária assintomática na gestação, aumento da sensibilidade aos análogos d a somatostatina em pacientes que fazem uso dessa medicação, retroalimentação negativa parcial pelo GH-V e redução da ação do GH diante da hiperestrogenemia da gravidez. Portanto, na gestante acromegálica, pode-se encontrar qualquer cenário, desde aumento até manutenção ou redução dos níveis de IGF-1.

O ideal é que a gravidez ocorra em um momento em que a acromegalia esteja controlada, para evitar a necessidade de tratamento clínico ou cirúrgico durante a gestação. Se possível, os análogos de somatostatina devem ser suspensos 2 meses antes da gestação, ou logo após a sua confirmação.

Não há contraindicação para gravidez nem para amamentação em gestantes acromegálicas, mesmo com a doença em atividade. Geralmente, a gestação ocorre sem

complicações. O GH materno não atravessa a placenta, portanto a acromegalia tem impacto direto discreto sobre o feto. Os microadenomas tendem a não crescer durante a gestação, bem como os macroadenomas também não costumam mostrar aumento de volume.

Pode haver tanto melhora do controle da acromegalia como descompensação metabólica da doença e das suas comorbidades, com piora do diabetes melito, da hipertensão arterial, da insuficiência cardíaca congestiva e das alterações neurológicas e visuais. Caso a paciente apresente queixas visuais, uma RM sem gadolínio torna-se necessária para avaliar o tumor, preferencialmente após o primeiro trimestre.

Nos casos em que houver deterioração clínica, deve-se reintroduzir o tratamento clínico, mesmo durante a gravidez. Inicia-se com os análogos da somatostatina, apesar de não existirem estudos suficientes para garantir segurança total na gestação (nestes casos, o seu uso é *off label*). Caso não se obtenha controle clínico com o uso dos análogos e haja sintomas compressivos neurológicos ou visuais, pode ser necessária a indicação de tratamento cirúrgico mesmo durante a gestação, de preferência no segundo trimestre, ou a indução de parto prematuro, se a gestação já estiver no final. Tem-se demonstrado redução nas dimensões tumorais e normalização do GH e IGF-1 com agonistas dopaminérgicos em grávidas acromegálicas. O pegvisomanto necessita de mais estudos para o uso durante a gestação, porém em um estudo não houve efeitos adversos para a mãe e nem para o feto.

Após a gestação, caso a acromegalia esteja sob controle, a paciente pode amamentar sem problemas e retornar o tratamento clínico apenas após o término da amamentação. Caso a acromegalia não esteja controlada, então se deve optar por manter o uso de análogos de somatostatina e contraindicar a amamentação, pois se sabe que essas medicações passam para o leite materno (Figura 52.2).

Síndrome de Cushing

O hipercortisolismo é uma causa de distúrbios ovulatórios e raramente mulheres com síndrome de Cushing (SC) engravidam. Isso decorre do fato de que altos níveis de cortisol isolados ou associados a hiperandrogenismo podem bloquear a secreção das gonadotrofinas hipofisárias, causando anovulação e ciclos menstruais anormais. Cerca de 40 a 55% das gestantes com SC são portadoras da SC hormônic

adrenocorticotrófico (ACTH)-independente, diferente dos casos de mulheres não grávidas, nas quais a principal causa é a doença de Cushing. Essa proporção é diferente, pois nos casos de SC causada por adenoma adrenal o acometimento do eixo gonadotrófico parece ser um pouco menor do que nos casos de doença de Cushing.

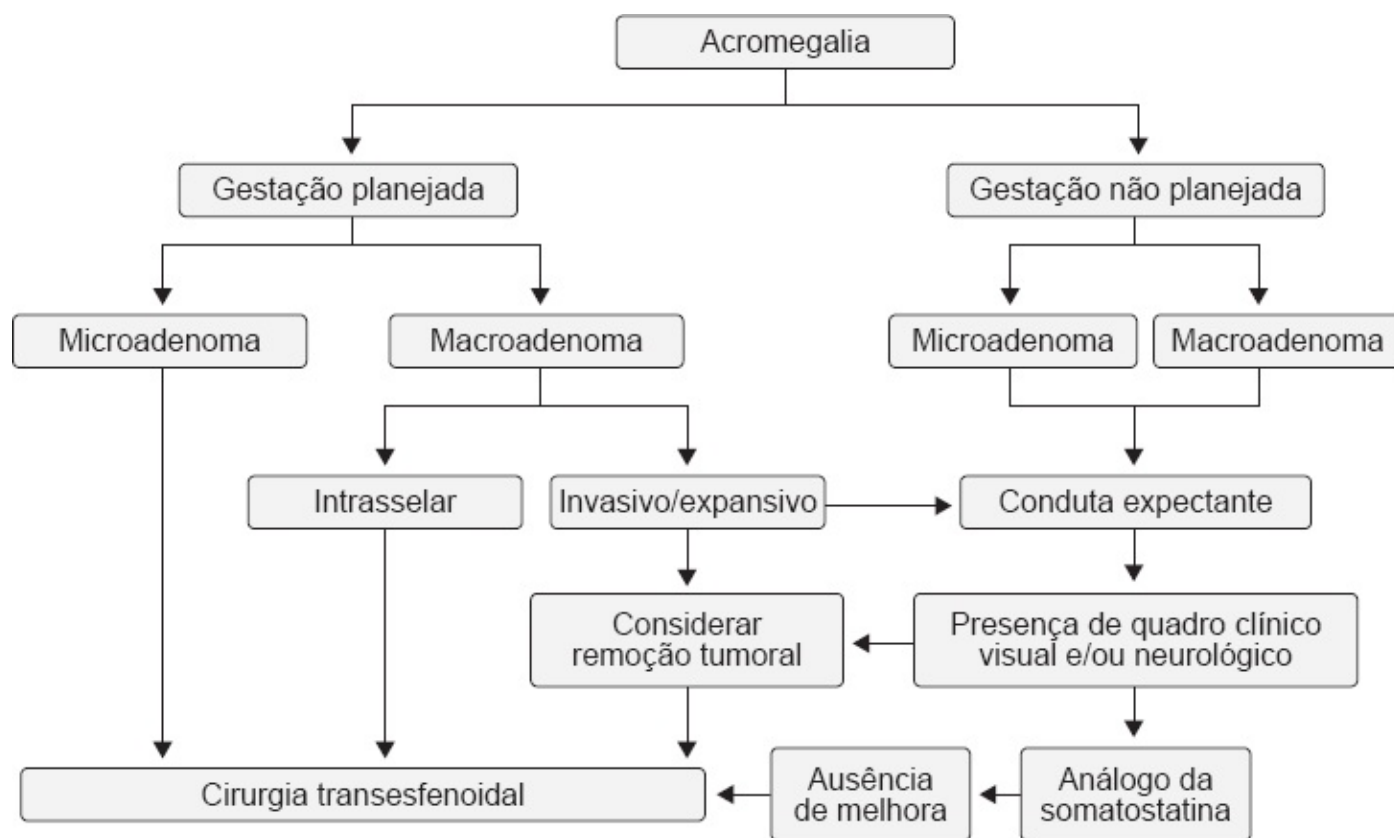



Figura 52.2 Manejo da acromegalia na gestação.

A gravidez por si só é uma causa de hipercortisolismo fisiológico, pois além de a placenta produzir hormônio liberador de corticotrofina (CRH) placentário, o hiperestrogenismo da gestação cursa com níveis aumentados de globulina ligadora de cortisol (CBG). Portanto, uma gestante sadia tem aumento do cortisol sérico em cerca de 3 vezes.

Além disso, tem-se também aumento do cortisol urinário e menor supressão dos níveis de cortisol plasmático no teste da dexametasona em gestantes. Dessa maneira, é muito difícil fazer o diagnóstico de SC em uma gestante. A perda do ritmo circadiano da secreção de cortisol é, provavelmente, o melhor teste diagnóstico, uma vez que o ritmo circadiano está preservado durante a gravidez normal. Porém, a medida do

cortisol plasmático e salivar da meia-noite ainda não tem pontos de cortes estabelecidos para a gestação. Quando o cortisol urinário encontra-se mais de 3 vezes acima do limite superior da normalidade, pode-se aventar a hipótese de SC.

Em relação ao ACTH, sabe-se que esse hormônio se encontra mais baixo no primeiro trimestre da gestação, apresentando elevação discreta ainda dentro da normalidade no final da gestação devido à sua produção placentária.

Muitos dos sinais clínicos de Cushing também podem ocorrer em gestantes normais, como edema, estrias, hipertensão arterial e diabetes gestacional. Um estudo mostrou que a hipertensão arterial e o diabetes foram os sinais clínicos mais comuns da SC em grávidas (70 e 30% de todos os casos, respectivamente).

Caso uma mulher com SC previamente diagnosticada consiga engravidar, deve-se manter o tratamento do hipercortisolismo durante toda a gestação, pois isto faz diferença no prognóstico materno e fetal, diferentemente do que ocorre no prolactinoma e na acromegalia, nas quais se tenta manter a gestante sem as medicações o máximo de tempo possível. A SC em atividade aumenta o risco de hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes melito, insuficiência cardíaca, pré-eclâmpsia e eclâmpsia na mãe. O feto é parcialmente protegido do hipercortisolismo materno pela presença da enzima 11-beta-hidroxiesteroide desidrogenase (11-beta-HSD tipo 2)placentária, que converte cortisol em cortisona, a forma biologicamente inativa. A SC, todavia, está associada a aborto espontâneo, parto prematuro e, mais raramente, a insuficiência adrenal neonatal. A alta incidência de efeitos adversos fetais é provavelmente devido a anormalidades placentárias e maternas.

O tratamento de primeira linha da SC durante a gravidez é a CTS, idealmente realizada no segundo trimestre. Em casos de falência ou contraindicação ao tratamento cirúrgico, deve-se manter tratamento clínico com cetoconazol, que pode cursar com risco de crescimento intrauterino restrito e efeito antiandrogênico no feto, levando a distúrbios de desenvolvimento sexual nos fetos do sexo masculino. O mitotane deve ser evitado por ser teratogênico.

Adenomas hipofisários clinicamente não funcionantes

A fertilidade é rara em pacientes com adenomas clinicamente não funcionantes (ACNF)

de hipófise, em função do comprometimento na secreção de gonadotrofinas e/ou hiperprolactinemia.

O crescimento tumoral não é esperado na gestação, porém a hiperplasia lactotrófica que ocorre nesse período está associada a um aumento em até 136% no tamanho da hipófise. Esse crescimento pode ocasionar compressão de quiasma e sintomas visuais. Os agonistas dopaminérgicos são uma opção de tratamento por reduzirem a hiperplasia lactotrófica, e a cirurgia é uma opção para os pacientes que não responderam ao tratamento medicamentoso.

Sugestões de leitura

Aron DC, Schnall AM, Sheeler LR. Cushing's syndrome and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.,* 1990;162:244.

Bronstein MD. Proctinomas and pregnancy. *Pituitary.* 2005;8(1)31-8.

Bronstein MD, Paraiba D, Jallad RS. Management of pituitary tumors in pregnancy. *Nat Rev Endocrinol.,* 2011.

Guilhaume B, Sanson ML, Billaud L et al. Cushing's syndrome and pregnancy: aetiologies and prognosis in twenty-tw patients. *Eur J Med.* 1992;1:83.

Lindsay JR, Jonklaas J, Oldfield EH et al. Cushing's syndrome during pregnancy: personal experience and review c the literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:3077-83.

Melmed S. Anterior pituitary and posterior pituitary. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HN *Williams textbook of endocrinology*. 12.ed. Philadelphia: Saunders; 2011.

Molitch ME. Prolactinoma in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(6):885-96.

Nieman Lk. Cushing's syndrome in pregnancy. In: Lacroix A, Lockwood Cj. Uptodate.com. 2012 nov.

Vilar L. *Endocrinologia clínica.* 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. Manuseio dos tumores hipofisário na gestação.

53

Tratamento Cirúrgico dos Adenomas Hipofisários

Anatomia da hipófise

A hipófise normal mede 10 a 12 mm no eixo laterolateral, 6 mm no eixo superoinferior (até 10 mm na mulher jovem e até 12 mm na grávida) e 9 mm no eixo anteroposterior. Localiza-se no interior da sela túrcica, que por sua vez está dentro das estruturas da base do crânio. A Figura 53.1 ilustra bem a anatomia da hipófise e sua relação com as estruturas vizinhas.

O limite superior da sela é o diafragma. Essa é uma fina membrana que consiste na reflexão da dura-máter, que separa a sela túrcica da cisterna suprasselar. O diafragma é penetrado pela haste hipofisária. Dentro da sela não há liquor, mas a cisterna suprasselar é preenchida por liquor. Portanto, quando ocorre lesão desse diafragma, percebe-se rapidamente pela entrada de liquor dentro da sela. O quiasma óptico situa-se cerca de 10 a 15 mm acima do diafragma. Anteriores ao quiasma encontram-se os nervos ópticos, e posteriores ao quiasma estão os tratos ópticos.

Os limites laterais da sela são os seios cavernosos. Cada seio cavernoso contém a artéria carótida interna daquele lado (porção intracavernosa) e os nervos cranianos: III (oculomotor), IV (troclear), V (trigêmeo), V1 (ramo oftálmico), V2 (ramo maxilar) e VI (abducente). O comprometimento desses nervos (por invasão tumoral, por trombose de seio cavernoso ou infecção local, p. ex.) pode causar oftalmoplegia, diplopia, ptose, midríase, abolição do reflexo corneano, dor e parestesias no território inervado pelo ramo oftálmico do trigêmeo.

O limite inferior da sela é o osso esfenoide, que forma o assoalho da sela.

O limite anterior da sela é uma fina camada do osso esfenoide que forma a parede posterior do seio esfenoidal. O crescimento de um tumor para este seio pode ser

assintomático ou cursar com fístula liquórica e rinorreia aquosa.

O limite posterior da sela é o clivo, que é um osso que separa a sela do tronco encefálico.

Objetivo do tratamento cirúrgico

O objetivo principal de uma cirurgia para retirada de tumor hipofisário é a remoção do máximo de tecido tumoral possível para descomprimir a via óptica e eliminar o máximo possível de tecido produtor de hormônio, evitando danos neurológicos adicionais ao paciente e preservando a hipófise normal.

Os fatores determinantes do sucesso do tratamento cirúrgico são a experiência do cirurgião, o tamanho do tumor, a consistência, localização e acessibilidade do tumor, a presença ou não de invasão de estruturas vizinhas, a invasão de seio cavernoso, a aderência ao quiasma ou ao hipotálamo e o grau de vascularização do tumor.

Avaliação do tumor por exames de imagem

A tomografia computadorizada (TC) da sela túrcica é o melhor exame para avaliar erosão óssea e presença de calcificações e de sangue, na suspeita de apoplexia hemorrágica. Para os outros casos, quando se deseja avaliar melhor o tecido hipofisário e localizar um tumor hipofisário, o melhor exame é sempre a ressonância magnética (RM) de sela túrcica com a injeção do contraste gadolínio. A Tabela 53.1 e a Figura 53.2 mostram a classificação dos tumores hipofisários conforme o grau de comprometimento do assoalho ósseo avaliado pela TC da sela túrcica.

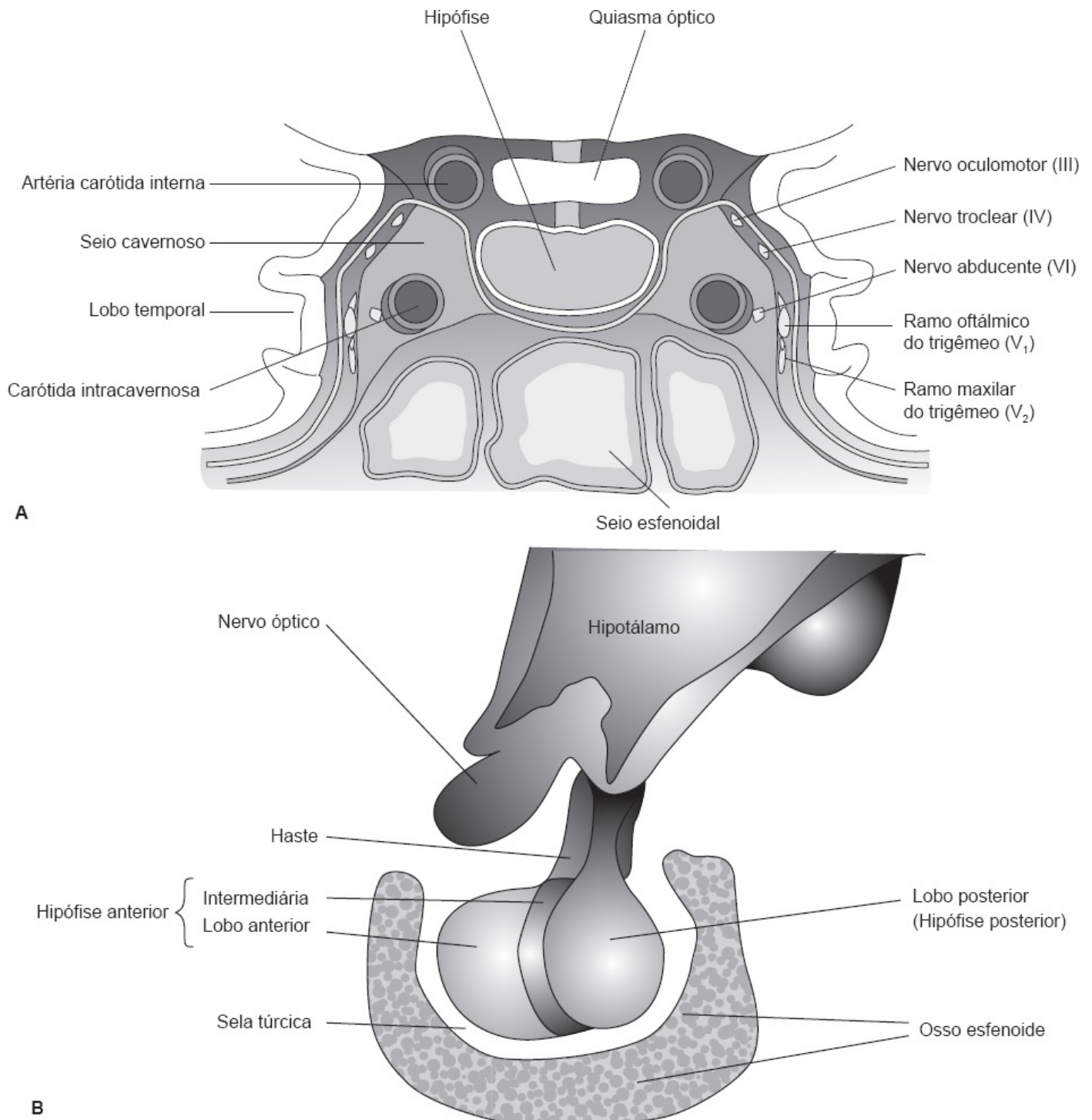



Figura 53.1 Anatomia da hi pófise. **A.** Visão coronal. **B.** Visão sagital.

Na RM, deve-se avaliar se há assimetria hipofisária, lesão hipocaptante de contraste, desvio da haste contralateralmente à lesão e invasão do quiasma óptico e/ou do seio cavernoso. Deve-se suspeitar dessa última se houver envolvimento tumoral em > 180º da carótida. Deve-se observar também se há brilho em T2, sugerindo conteúdo

líquido, proteico, lipídico ou hemorrágico.

Tabela 53.1 Classificação dos tumores hipofisários conforme o grau de erosão do assoalho selar de acordo com a tomografia computadorizada.

Grau 0	Sela normal
Grau 1	Rebaixamento inferior do assoalho, mas com tamanho normal
Grau 2	Sela aumentada de tamanho
Grau 3	Erosão do assoalho selar
Grau 4	Destruição da sela, com invasão do seio esfenoidal

	Classificação radiológica	
Tumor limitado à sela	Gr 0 (normal)	
	Gr 1	
	Gr 2	
Tumor com invasão extrasselar	Gr 3	
	Gr 4	

Figura 13.1 Classificação radiológica da sela túrcica.

Operação do tumor de hipófise

São indicações cirúrgicas para um tumor hipofisário:

- Tumor hipofisário com hipersecreção hormonal:
  - Doença de Cushing e acromegalia: primeira linha de tratamento
  - Prolactinoma: só se deve operar se o tratamento clínico falhar por resistência ou intolerância à medicação
  - TSHoma: só deve-se operar se o tratamento clínico falhar ou ocorrerem sintoma compressivos
- Tumor com sintomas compressivos: sintomas visuais, hemianopsia bitemporal, hipopituitarismo, cefaleia
- Apoplexia hipofisária, se houver sintomas compressivos ou neurológicos, ou nos cas em que se optou por iniciar o tratamento conservador, mas o quadro clínico não apresentou melhora após 1 semana de tratamento clínico com hidratação e dexametasona em altas doses (4 mg, IV, a cada 6 h)
- Tumores não hipofisários: craniofaringiomas, meningiomas, cistos etc.

Técnicas cirúrgicas

Cirurgia transesfenoidal

A cirurgia transesfenoidal (CTS) é a técnica cirúrgica mais utilizada para tratamento dos tumores de hipófise. Geralmente é realizada via transnasal, mas o acesso também pode ser translabial. O cirurgião introduz um espéculo entre a mucosa nasal e o septo nasal, até chegar ao osso vômer posteriormente, que deve ser quebrado e atravessado até se chegar à parede anterior do seio esfenoidal. Ao chegar no seio esfenoidal, o cirurgião faz o acesso para entrar no seio, retira a mucosa, quebra a parede posterior do seio esfenoidal, abre a dura-máter e entra na sela túrcica. O tumor é retirado sob visão microscópica (em duas dimensões, bidimensional ou 2D) ou endoscópica (em três dimensões, tridimensional ou 3D), conforme ilustrado na Figura 53.3. A fluoroscopia lateral e a RM intraoperatória podem ajudar no procedimento.

As complicações desse tipo de cirurgia incluem: lesão da artéria carótida interna, lesão das vias ópticas, lesão dos nervos cranianos (III, IV, V, VI), fístula liquórica,

meningite, sangramentos maiores, hematoma de leito tumoral, sangramento de remanescente tumoral no pós-operatório, diabetes insípido transitório ou permanente, síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH), síndrome cerebral perdedora de sal (SCPS), hipopituitarismo, hemorragia subaracnóidea (HSA) vasospasmo e acidente vascular cerebral isquêmico. A mortalidade deste tipo de cirurgia é baixa, por volta de 0,5%.

■ Cirurgia aberta (transcraniana)

A cirurgia aberta (transcraniana) é a via escolhida quando a localização do tumor torna muito difícil o acesso via CTS, sendo utilizada em menos de 10% dos tumores hipofisários. Faz-se uma abertura no sentido coronal, na altura subfrontal do lado mais próximo ao tumor. Levanta-se o lobo frontal e segue-se o nervo óptico até o quiasma. O tumor fica abaixo e medial ao nervo óptico.

Manejo pré-operatório

■ Coleta

No pré-operatório de cirurgias hipofisárias, deve-se sempre colher:

- Hemograma completo, glicemia, ureia, creatinina, sódio, potássio e coagulograma
- Hormônios hipofisários (para avaliar hiperfunções ou déficits hormonais no pré-operatório): prolactina (PRL), cortisol basal, hormônio tireoestimulante (TSH) tiroxina (T4) livre, hormônio do crescimento (GH), fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo-estimulante (FSH), estradiol (nas mulheres) e testosterona (nos homens).

Frequentemente deve-se colher sulfato de de-hidroepiandrosterona (s-DHEA) cortisol livre urinário, na suspeita de Cushing, e subunidade alfa, se houver suspeita de adenomas não funcionantes, como TSHoma ou gonadotrofinomas.

Apenas em situações específicas, deve-se colher:

- Marcadores tumorais – Na suspeita de germinoma, solicitar beta-hCG, alfafetoprote e antígeno carcinoembrionário (CEA); na suspeita de metástase para hipófise, solicitar CA-125, CA-19.9 ou outros marcadores tumorais, conforme a suspeiçã

do local primário do tumor

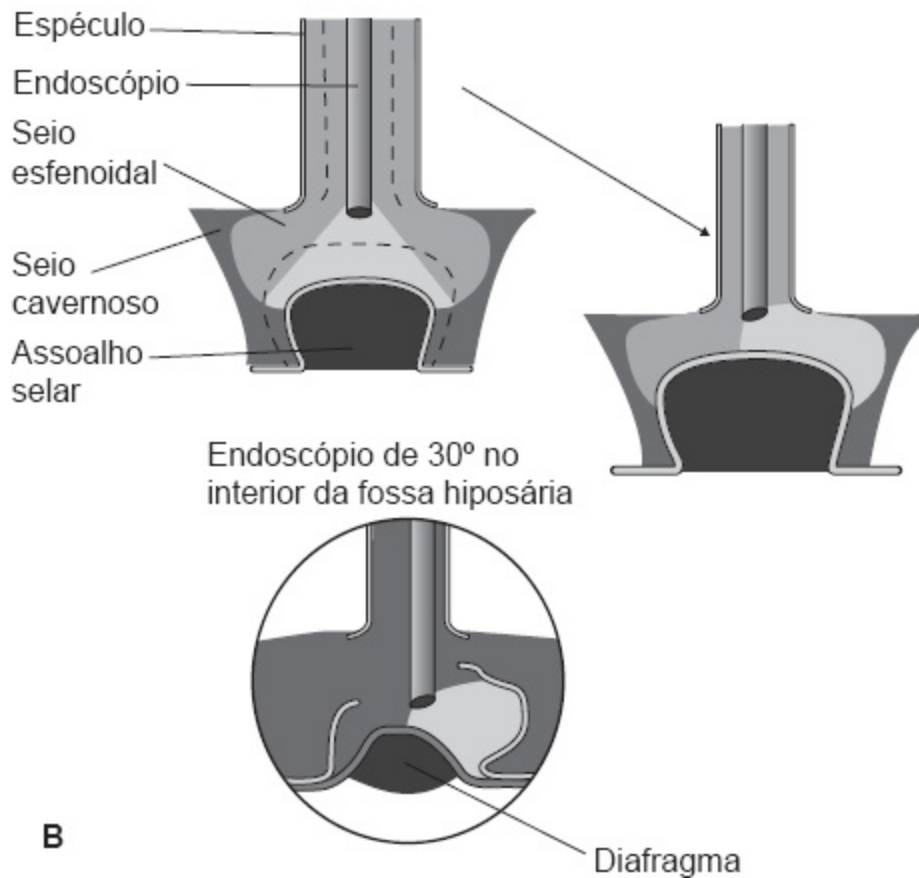
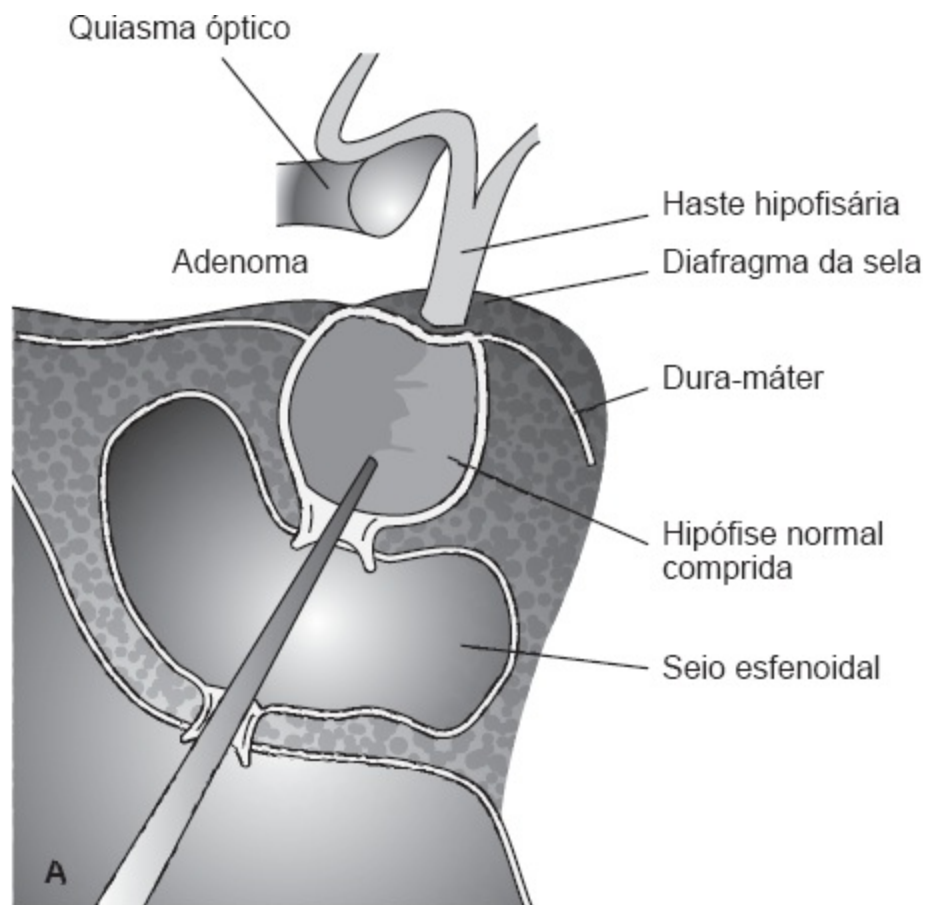



Figura 53.3 **A** e **B.** A microcirurgia assistida por endoscópio fornece uma visão panorâmica do seio esfenoidal. Com o emprego do endoscópio de 30°, é possível uma visão de 90°. As estruturas parasselares podem ser visualizadas e o tumor residual, detectado e ressecado. Adaptada de Melmed, 2011.

- Peptídio natriurético cerebral (BNP): pode ajudar no diagnóstico diferencial de estados de hiponatremia
- Urina tipo 1 e urocultura, se houver risco de infecção do trato urinário.

Avaliação endocrinológica

Deficiência do eixo tireotrófico no pré-operatório

Deve-se sempre ter certeza de que a função tireoidiana está compensada no pré-operatório, para evitar consequências do hipotireoidismo, como hipotermia, piora do sangramento e hiponatremia, e solicitar TSH e T4 livre, lembrando que pacientes com doença hipofisária podem ter hipotireoidismo central, com T4 livre baixo na vigência de TSH normal. Por isso, deve-se estar sempre atento aos valores de T4 livre e tratar com levotiroxina os pacientes que apresentarem níveis abaixo de 0,6 ng/dℓ desse hormônio por algumas semanas antes do procedimento. O ideal seria manter o nível de T4 livre em torno de 1,3 ng/dℓ nos pacientes em tratamento de hipotireoidismo central antes do procedimento cirúrgico.

Deficiência do eixo corticotrófico no pré-operatório

Os pacientes com doença hipofisária também podem cursar com insuficiência do eixo corticotrófico por queda na secreção de hormônio adrenocorticotrófico ou corticotrofina (ACTH) que, se não for tratada no pré-operatório, pode desencadear uma crise adrenal grave no pós-operatório, com hipotensão resistente a catecolaminas, vômitos, hiponatremia, entre outros sinais e sintomas. Por esse motivo, o eixo corticotrófico também deve ser bem avaliado em todo paciente que será submetido a uma cirurgia selar. Inicialmente, deve ser colhida uma dosagem de cortisol basal pela manhã. Casos duvidosos podem ser avaliados melhor com o teste da cortrosina (ACTH sintético). O teste padrão-ouro para diagnóstico de insuficiência adrenal é o teste da tolerância à insulina (ITT), que deve ser evitado nesses casos pelo risco de levar a apoplexia.

Do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), segue-se o seguinte algoritmo (Figura 53.4) para diagnóstico e tratamento de insuficiência adrenal nos pacientes que serão submetidos a cirurgia hipofisária. Observar que os valores são diferentes dos considerados para diagnóstico de insuficiência adrenal em um paciente ambulatorial sem massa selar. A conduta especificada aqui deve ser seguida apenas nos casos de pacientes em pré-operatório de cirurgia hipofisária:

- Se o cortisol basal no pré-operatório estiver abaixo de 3,6 μg/dℓ: paciente com insuficiência adrenal comprovada nesses casos. Deve-se repor glicocorticoide em dose plena desde o momento pré-operatório (p.ex., com acetato de cortisona 15 a 30 mg/dia)
- Se o cortisol basal estiver entre 3,6 e 9 μg/dℓ: considera-se que possa haver insuficiência adrenal nesses casos, e, portanto, geralmente opta-se por administrar 10 a 20 mg de acetato de cortisona pela manhã desde o pré-operatório, com realização do teste da cortrosina no pós-operatório, quando for mais oportuno (p. ex., após 2 a 4 semanas da cirurgia)
- Se o cortisol basal for de 9 a 16 μg/dℓ: nessa situação recomenda-se fazer reposição de glicocorticoide no pré-operatório apenas em situações de estresse, incluindo o intraoperatório, e então fazer nova dosagem de cortisol basal no quinto dia pós-operatório para reavaliação do eixo. Se o cortisol basal nessa ocasião for superior a 13 μg/dℓ, não se indica reposição. Se for menor, deve-se fazer uma melhor avaliação do eixo com o teste da cortrosina idealmente
- Se o cortisol basal estiver acima de 16 μg/dℓ: considera-se que o eixo corticotrófico está normal e não se indica reposição de glicocorticoides no pré-operatório nesses casos.

A preocupação maior, do ponto de vista endocrinológico no pré-operatório de cirurgias selares, é com as disfunções dos eixos tireotrófico e corticotrófico, que podem causar graves complicações peri e pós-operatórias se não forem adequadamente tratadas. Os demais eixos não precisam de reposição antes da cirurgia. Nos casos de hipogonadismo, por exemplo, prefere-se que a reposição dos esteroides sexuais seja iniciada apenas no pós-operatório tardio, para evitar risco de trombose nesse período em que o paciente costuma ficar menos ativo.

Suspensão de medicamentos

Os medicamentos que precisam ser suspensos no pré-operatório das cirurgias selares são: ácido acetilsalicílico (AAS), antiagregantes plaquetários, anticoagulantes, cetoconazol (interage com alguns anestésicos), antidiabéticos orais, hormônios sexuais (pelo aumento no risco de trombose), agonistas dopaminérgicos (para não falsear o seguimento do paciente e permitir a comparação dos níveis de PRL no pré e pós-operatório sem o uso da medicação) e análogos de somatostatina. Se possível, suspender cetoconazol, agonistas dopaminérgicos, análogos de somatostatina e hormônios sexuais aproximadamente 30 dias antes da cirurgia.

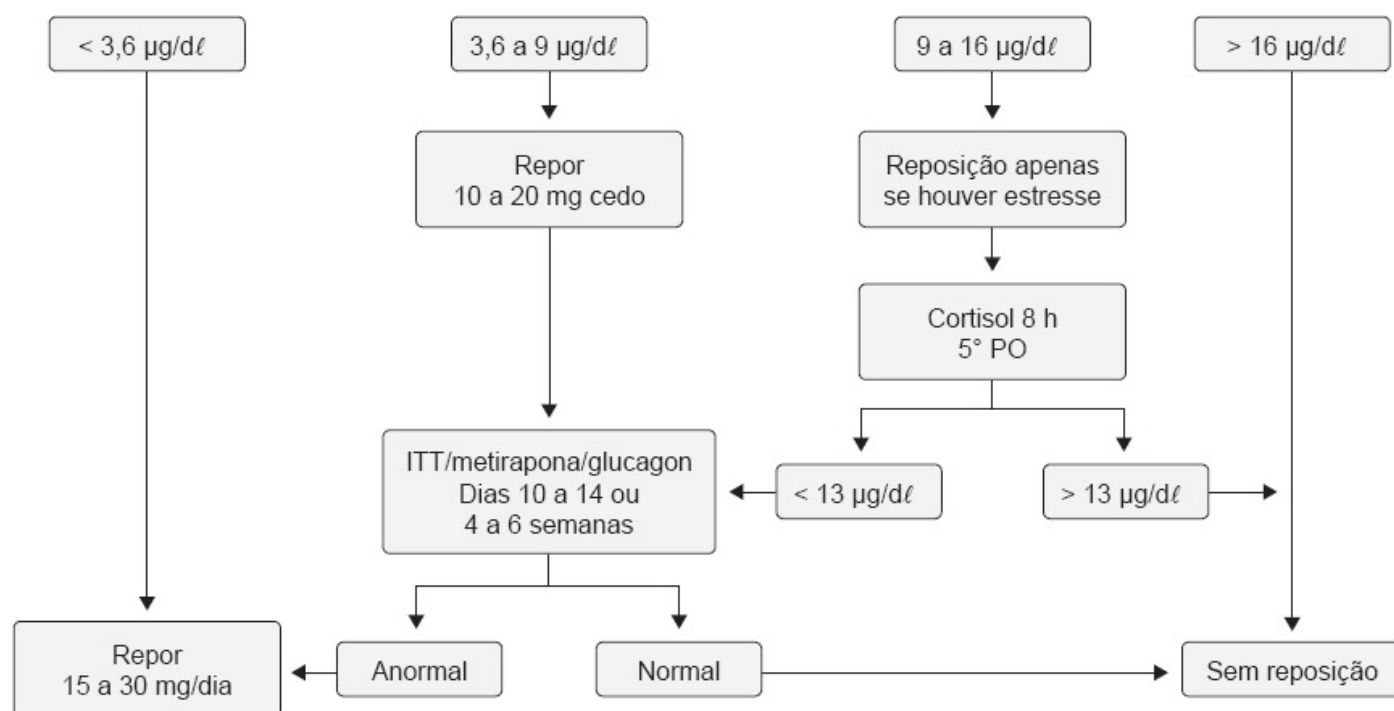



Figura 53.4 Algoritmo para diagnóstico e tratamento de insuficiência adrenal nos pacientes que serão submetidos à cirurgia hipofisária.

Os medicamentos que não devem ser suspensos são: reposição tireoidiana, reposição de glicocorticoide, DDAVP (desmopressina), betabloqueadores, insulina e anti-hipertensivos.

Manejo pós-operatório

Avaliação da presença de insuficiência adrenal

Se o paciente foi operado de doença de Cushing, no HC-FMUSP inicia-se sempre reposição de glicocorticoide a partir do momento intraoperatório. Inicialmente hidrocortisona 100 mg IV na indução anestésica seguida de 50 mg IV 8/8 h no pós-operatório imediato e, a partir do primeiro dia de pós-operatório, se o paciente estiver bem e estável, troca-se para o acetato de cortisona VO. Coleta-se o cortisol basal no dia da alta hospitalar, que geralmente ocorre no quinto dia de pós-operatório, para avaliar o eixo. Interpretações dos resultados possíveis do cortisol basal no quinto dia de pós-operatório:

- Cortisol sérico abaixo de 5 µg/dℓ com sinais clínicos de insuficiência adrenal: indic uma provável remissão clínica da doença de Cushing. Nestes casos, deve-se idealmente realizar o teste do DDAVP no 15º dia de pós-operatório. Se o incremento do cortisol for menor que 7 µg/dℓ com o teste, indica-se maior chance de remissão clínica prolongada
- Cortisol sérico acima de 5 µg/dℓ: pode se tratar de um caso de paciente que evoluir com remissão clínica tardia ou com falha na remissão clínica do hipercortisolismo. O teste do DDAVP não deve ser realizado nestes casos, já que ainda não se obteve a remissão.

Após a alta hospitalar, faz-se a dosagem de cortisol sérico pela manhã pelo menos de 3 em 3 meses e, de acordo com os resultados, decide-se pela descontinuação ou não da reposição dos glicocorticoides. É preciso lembrar que o corticoide em uso precisa ser descontinuado cerca de 12 a 24 h antes da dosagem do nível sérico de cortisol, se forem corticoides de meia-vida curta, como a cortisona ou a hidrocortisona, e 24 a 48 h antes se forem corticoides de meia-vida média, como a prednisona ou prednisolona. A dexametasona não cruza com a dosagem sérica de cortisol e, por isso, não precisa ser suspensa para a realização dessa dosagem.

- Se o cortisol sérico basal estiver acima de 5 µg/dℓ: pode-se optar pelo início do desmame da corticoterapia e ir monitorando os valores de cortisol basal pela manhã
- Se o cortisol sérico estiver acima de 18 µg/dℓ após teste da cortrosina: pode-se suspender completamente a corticoterapia.

Em outros pacientes submetidos a cirurgias para tratamento de tumores não produtores de ACTH, no HC-FMUSP faz-se a avaliação do eixo corticotrófico no pré operatório (conforme descrito anteriormente) e, nos casos em que a dosagem de cortisol basal for maior que 9 μg/dℓ, não se faz reposição de glicocorticoide no pré nem no pós-operatório, exceto em situações de estresse, quando se opta por repor glicocorticoide se o cortisol basal do paciente estiver entre 9 e 16 μg/dℓ. Nestes casos, indica-se a dosagem do cortisol basal às 8 h da manhã no pós-operatório, em qualquer dia de pós-operatório, para decidir sobre a necessidade ou não de reposição destes esteroides:

- Se o cortisol basal for superior a 13 μg/dℓ: não é necessária a reposição de glicocorticoide
- Se o cortisol basal for inferior a 13 μg/dℓ: a alta hospitalar deve ser dada com reposição de glicocorticoide e, em 4 a 6 semanas, realizando-se o teste dinâmico da cortrosina para decidir pela reposição ou não (não se deve manter a reposição se o cortisol estiver acima de 18 μg/dℓ no teste da cortrosina). Lembre-se de que não é útil fazer o teste da cortrosina antes de 4 a 6 semanas da cirurgia, pois esse teste não mostra casos de insuficiência adrenal secundária de aparecimento mais precoce que 4 a 6 semanas, uma vez que é necessário um tempo de aproximadamente 1 mês sem estímulo do ACTH endógeno para que o córtex adrenal se atrofie e deixe de responder ao estímulo com ACTH exógeno.

Reposição de glicocorticoide

A reposição de glicocorticoide no pós-operatório, em pacientes com essa indicação, deve ser feita da seguinte maneira:

- Pós-operatório imediato: hidrocortisona 50 a 100 mg IV, na indução anestésica, seguindo-se a administração de mais 50 mg de 8 em 8 h no dia da cirurgia
- Primeiro dia de pós-operatório: se o paciente estiver acordado e sem intercorrência acetato de cortisona 50 mg pela manhã e 25 mg às 14 h (ou 25 mg 8/8 h), ou dose equivalente de outro glicocorticoide (como hidrocortisona 40 mg + 20 mg ou prednisona 15 mg pela manhã)
- Segundo dia de pós-operatório ou após a fase aguda de estresse: acetato de cortisona 25 mg pela manhã e 12,5 mg às 14 h, ou dose equivalente de outro glicocorticoide

(como hidrocortisona 20 mg + 10 mg ou prednisona 7,5 mg pela manhã)

- Alta hospitalar: se necessária a reposição de glicocorticoide, prescreve-se acetato d cortisona 25 mg pela manhã e 12,5 mg às 14 h ou dose equivalente de hidrocortisona manipulada ou prednisona. Deve-se lembrar o paciente de dobrar a dose em casos de estresse, infecções, traumas, acidentes e intercorrências clínicas. Entregue por escrito o relatório médico explicando que se trata de paciente portador de insuficiência adrenal e que, em caso de hipotensão arterial grave ou de procura de algum serviço médico devido a uma intercorrência clínica grave, deve ser administrada hidrocortisona 100 mg IV.

Exame de imagem de hipófise precoce

Em um paciente submetido a cirurgia selar, geralmente o exame de imagem da hipófise só deve ser repetido após 3 a 4 meses da cirurgia, que é o tempo necessário para ocorrer reabsorção dos hematomas e secreções do leito cirúrgico, de modo a permitir uma melhor visualização da sela para avaliação de presença ou não de restos tumorais. No entanto, na suspeita de complicações clínicas no pós-operatório, como hematoma de leito cirúrgico, hérnia de quiasma, fístula liquórica, hidrocefalia aguda, má rota cirúrgica e perda visual abrupta, deve-se avaliar com exame de imagem precocemente nestes casos.

Distúrbios de sódio

Todo paciente submetido a cirurgia selar está em risco considerável de evoluir com diabetes insípido, geralmente transitório, mas algumas vezes permanente, ou SIADH após a cirurgia. Por isso, deve-se ficar atento para diurese, queixas de sede intensa, hidratação e natremia do paciente no pós-operatório.

Se houver diurese superior a 600 mℓ em 2 h e sede excessiva, o diagnóstico de diabetes insípido é muito provável e então se indica a administração de 1/8 de ampola de DDAVP (0,5 μg) subcutânea (que tem maior meia-vida do que quando a administração é intravenosa) e continua-se monitorando e tratando os sinais e sintomas de diabetes insípido ou SIADH durante todo o período (mais detalhes no Capítulo 55).

Alta hospitalar

Frequentemente, a alta hospitalar no HC-FMUSP é dada no quinto dia de pós

operatório, após a dosagem de cortisol basal às 8 h e dos hormônios que estavam aumentados, nos casos de adenomas funcionantes. Nova reavaliação hormonal hipofisária deve ser feita ambulatorialmente após 3 a 4 semanas da cirurgia.

Sugestões de leitura

Fatemi N, Dusick JR, De Paica Neto MA, Kelly DF. The endonasal microscopic approach for pituitary adenomas ar other parasellar tumors: a 10 year experience. *Neurosurgery.* 2008; 63:244-56.

Inder WJ, Hunt PJ. Glucocorticoid replacement in pituitary surgery: guidelines for perioperative assessment an management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(6):2745-50.

Melmed S. Anterior pituitary and posterior pituitary. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HN *Williams textbook of endocrinology*. 12.ed. Philadelphia: Saunders, 2011.

Salgado LR. *Hipófise: glândula fundamental em endocrinologia.* São Paulo: Atheneu; 2013. Cirurgia hipofisária microscópica e cirurgia endoscópica da região selar e parasselar.

Tabaee A, Anand VK, Barro NY et al. Predictors of short-term outcomes following endoscopic pituitary surgery. *Clin Neurol Neurosurg.* 2009;111:119-22.

Vellutini E, Balsalobre L, Stamm A. *Cirurgia hipofisária – Abordagem endoscópica: indicações, técnicas, resultados e complicações.* Workshop de neuroendócrino do HC-FMUSP, 2013.

Vieira JR JO, Cukier A. Acessos cirúrgicos à região selar. In: Cukier A, Liberman B (eds.) *Neuroendocrinologia clínica e cirúrgica.* São Paulo, Lemos; 2002. p. 451-67.

Vilar L. *Endocrinologia clínica.* 4.ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2009. Tratamento cirúrgico dos tumores hipofisários.

Woollons AC, Balakrishan V, Hunn MK, Rajapaste YR. Complications of transsphenoidal surgery: the Wellington experience. *Aust NZ Surg.* 2000:70:405-8.

54

Radioterapia nos Tumores Hipofisários

Introdução

A cirurgia continua sendo o tratamento de escolha para a maioria dos tumores de hipófise, exceto prolactinomas, quando o tratamento clínico medicamentoso é a primeira opção. Nos casos de adenomas invasivos, quando a cura não é possível pelos métodos cirúrgicos, ou nos casos de recidiva tumoral após o tratamento cirúrgico e/ou medicamentoso, a radioterapia (RT) pode ser indicada de forma complementar. A redução dos níveis hormonais proporcionada pelo tratamento radioterápico ocorre, em geral, em um período de 6 meses a 2 anos após o término das aplicações. Existem alguns tipos de radioterapias possíveis.

Radioterapia convencional

A RT convencional demarca a região tumoral por exames de imagem (ressonância magnética ou tomografia computadorizada). Essa área é chamada de volume bruto do tumor (GTV). Após esse processo, delimita-se uma margem de segurança de 5 a 10 mm da GTV e então se cria o volume-alvo planejado (PTV), que é a região que será irradiada. O tumor precisa ter uma distância de no mínimo 5 mm do quiasma óptico para poder ser irradiado por RT convencional, pois o quiasma óptico é radiossensível e pode ser destruído, caso não seja dada essa margem de segurança.

O objetivo da RT convencional é a irradiação homogênea de toda a PTV, de modo a atingir o mínimo possível o tecido vizinho sadio. É preciso imobilizar ao máximo o paciente, se necessário utilizam-se máscaras moldadas que se encaixem à sua cabeça e impeçam que ele se movimente durante as sessões de RT.

São feitas cinco sessões de RT semanais (2ª a 6ª feira), por 5 a 6 semanas, somando um total de 4.500 a 5.000 cGy de dose total de radiação em 6 semanas de tratamento.

Geralmente, são feitos três campos de radiação: um anterior, que mira na hipófise atravessando a parte anterior da cabeça, e dois laterais, que miram na parte lateral da hipófise e cruzam o osso temporal, cada um de um lado.

As complicações da RT convencional são hipopituitarismo, acidente vascular cerebral [risco relativo (RR) de 2 vezes], novo tumor cerebral primário (RR de 3 a 4 vezes) e disfunção cognitiva.

Após a RT convencional, o risco de hipopituitarismo requerendo reposição hormonal permanente é de 20 a 30%, se a dose total aplicada for de até 5.000 cGy.

Radioterapia estereotáxica (radiocirurgia)

É uma técnica destinada a produzir uma lesão limitada e precisa no encéfalo, com grande quantidade de radiação ionizante de alta energia em dose única. É o método mais escolhido atualmente, porém o local a ser irradiado precisa estar bem definido e ser em uma região pequena, com o objetivo de minimizar os efeitos potencialmente nocivos da radiação nas estruturas normais circunjacentes.

Assim como na RT convencional, a radiocirurgia também está contraindicada em tumores suprasselares extensos pelo risco de dano ao quiasma óptico, que é radiossensível. O tumor precisa estar a uma distância de, no mínimo, 5 mm do quiasma. Os outros nervos presentes no seio cavernoso (III-VI) são bem mais radiorresistentes de modo que a RT estereotáxica pode ser usada para irradiar remanescentes tumorais presentes no seio cavernoso sem contraindicações.

São colocados quatro a seis campos de radiação e são irradiadas pequenas esferas de 6 a 18 mm com a dose máxima de radiação. Os programas modernos de computador determinam quantas e quais as localizações das esferas são ideais para conseguir atingir o tumor da melhor maneira. O tumor, portanto, não é homogeneamente irradiado. A imobilização do paciente precisa ser ainda bem mais precisa do que na RT convencional.

A vantagem da radiocirurgia em relação à RT convencional é o ganho de precisão do alvo e a queda rápida da dose após a aplicação, com significativa redução da toxicidade ao tecido cerebral normal. Quanto menor o fracionamento da dose total aplicada, maior é o efeito radiobiológico. Por exemplo, uma dose única de 2.000 cGy

pela radiocirurgia equivale a uma dose total de 11.000 cGy fracionada na RT convencional. Desse modo, a radiocirurgia apresenta uma vantagem de antecipação dos efeitos benéficos da redução dos sintomas endócrinos.

Além das complicações presentes na RT convencional, a RT estereotáxica também pode provocar quadro de cefaleia, náuseas e vômitos 2 a 10 dias após o tratamento, devido à alta dosagem de radiação. Nesse caso, os pacientes podem ser tratados com dexametasona com boa resposta.

Radioterapia estereotáxica fracionada

A metodologia da radioterapia estereotáxica fracionada é exatamente igual à da radiocirurgia. A diferença é meramente conceitual, dependendo do modo como a dose é fracionada. Se a radiação é única, é chamada de radiocirurgia, se são doses fracionadas de radiação, denomina-se RT estereotáxica fracionada.

A escolha entre RT em uma sessão única ou em múltiplas sessões depende do tamanho do tumor e da distância deste às estruturas radiossensíveis, como o quiasma e o nervo óptico. Quando essas estruturas se encontram a menos de 3 mm da margem do tumor e a dose necessária para o tratamento ultrapassa o limite de tolerância dessas estruturas, é indicada a RT estereotáxica fracionada.

Braquiterapia

A braquiterapia, também conhecida como radioterapia interna, é uma forma de radioterapia em que se coloca uma fonte de radiação dentro ou junto à área que necessita de tratamento. No caso dos tumores hipofisários, coloca-se a fonte de radiação dentro da região selar por acesso transesfenoidal.

Complicações da radioterapia

A principal morbidade após a radioterapia é o comprometimento do sistema óptico-quiasmático, que pode ocorrer entre 2 meses e 6 anos após a irradiação. O risco de comprometimento das vias ópticas induzido por RT é de cerca de 1 a 2%, e este depende da dose total e da dose por fração administradas. Neuropatias envolvendo os

nervos oculomotores e o trigêmeo ocorrem em 1,3% dos casos e, na maioria das vezes, são transitórias.

O hipopituitarismo é uma complicação presente, e a tendência a algum grau de hipofunção aumenta durante os anos após o tratamento, sendo de quase 100% após 10 anos da RT. As disfunções hipofisárias decorrentes da radioterapia podem englobar deficiência de hormônio do crescimento (GH), redução dos eixos gonadotrófico, corticotrófico e tireotrófico e diabetes insípido.

A probabilidade de aparecimento de um segundo tumor primário depois do tratamento radioterápico é de 2% após 10 anos, e de 2,4% após 20 anos.

Estudos mostram resultados controversos a respeito do aparecimento de disfunção cognitiva e piora de qualidade de vida.

Por isso, deve-se sempre acompanhar os pacientes após RT, pelo menos anualmente, com avaliação da função hipofisária pelo risco de hipopituitarismo tardio e com exames imagem, não apenas da região selar, mas também de todo o encéfalo, pelo risco de aparecimento de novo tumor primário cerebral.

Resultados

Os adenomas não funcionantes, os produtores de GH e os prolactinomas, quando encaminhados para tratamento radioterápico, geralmente apresentam volumes maiores, impossibilitando o uso de altas doses de irradiação. No entanto, esses tipos de tumores têm se mostrado mais sensíveis à radioterapia, apresentando em geral uma boa resposta. Já os tumores produtores de hormônio adrenocorticotrófico ou corticotrofina (ACTH) costumam ser muito pequenos, mas requerem altas doses de irradiação na periferia para promover cura hormonal. A cura também está relacionada com a ausência de medicação supressiva (agonista dopaminérgico, octreotida) no momento da radiocirurgia.

O tratamento radiocirúrgico proporciona controle do crescimento tumoral em aproximadamente 95% dos tumores, ocorrendo redução do volume da lesão em 92% dos acromegálicos, 86% dos pacientes com prolactinoma e 66% nos portadores de doença de Cushing. A melhora endócrina varia entre 70 e 93% dos casos, com normalização hormonal entre 21 e 52% dos pacientes, sendo superior a 80% nos casos

em que se usam doses maiores (2.000 cGy na periferia, 4.000 cGy no meio do tumor).

Considerações finais

A radioterapia proporciona um excelente controle do crescimento da lesão e controle endócrino a longo prazo, sendo considerada o tratamento padrão quando a cura não é obtida pelo tratamento cirúrgico e/ou medicamentoso dos tumores hipofisários.

Sugestões de leitura

Grigsby P, Simpson JR, Emami B, Fineberg B, Schwartz H. Prognostic factors and results of surgery ar postoperative irradiation in the management of pituitary adenomas. *International J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:1411-7.

Landolt AM, Haller D, Lomax N, Scheib S, Schubiger O, Siegfried J et al. Octreotide may act as a radioprotecti agent in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1287-9.

Leksell L. The stereotactic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand.* 1951;102:316-9.

Martinez R, Bravo G, Burzaco J et al. Pituitary tumors and gamma knife surgery. Clinical experience with more tha two years of follow-up. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1998;61(suppl.):30-7.

Pollock BE. Radiosurgery for pituitary adenomas. In: *Radiosurgery of brain tumors.* 2007. p. 296-300.

Salgado LR.*Hipófise: glândula fundamental em endocrinologia.* São Paulo: Atheneu; 2013. Radiocirurgia e radioterapia estereotáxica no tratamento dos tumores hipotalámo-hipofisários.

Souza EC.*Radiocirurgia no tratamento de tumores de hipófise.* Workshop de neuroendócrino do HCFMUSP 2013.

55

Distúrbios da Água e do Sódio

Introdução

A vasopressina, também conhecida como arginina vasopressina (AVP) ou hormônio antidiurético (ADH), é um nonapeptídio sintetizado pelos neurônios magnocelulares dos núcleos supraópticos (SON) e dos núcleos paraventriculares (PVN) do hipotálamo ficando armazenada na neuro-hipófise. A desidratação (estímulo osmótico) e a queda da pressão arterial (estímulo hemodinâmico) são os principais estímulos para liberação do hormônio aintidiuretico (ADH) pela neuro-hipófise. Uma vez liberado na corrente sanguínea, o ADH promove a conservação da água corporal.

O ADH atua por meio de três receptores diferentes. Os receptores V1, presentes na musculatura lisa dos vasos, estimulam a produção de prostaglandinas e promovem vasoconstrição, consequentemente elevando a pressão arterial. Os receptores V2 medeiam a reabsorção de água no túbulo coletor renal. E os receptores V3 que potencializam a ação do hormônio CRH na liberação de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela hipófise anterior.

O principal efeito renal do ADH é o de aumentar a permeabilidade à água na membrana luminal do epitélio dos ductos coletores. Na ausência de ADH, a permeabilidade à água do epitélio é muito baixa, e a absorção de água diminui, o que acarreta poliúria. A ligação do ADH ao receptor V2 tem como consequência final o aumento da concentração intracelular de adenosina monofosfato cíclico (cAMP) (via proteína Gs) e o aumento da expressão das aquaporinas (AQP), que são canais nas membranas celulares permeáveis à passagem de água, permitindo a reabsorção tubular renal de água.

Osmolaridade plasmática

A osmolaridade (Osm) plasmática pode ser calculada pela seguinte fórmula: 2 3 Na 1 glicose/18 1 ureia/6. Normalmente, a osmolaridade plasmática é mantida entre 280 e 295 mOsm/kg. A constância desses valores depende do equilíbrio entre a entrada de água, controlada pela sensação fisiológica de sede, e a excreção renal de água, regulada pela secreção e ação do ADH.

Abaixo de 280 mOsm/kg, a concentração do ADH torna-se indetectável e a urina dilui-se ao máximo (entre 45 e 100 mOsm/kg). A partir de 285 mOsm/kg, a concentração de ADH vai aumentando progressivamente até atingir um platô de concentração máxima quando a osmolaridade sérica encontra-se por volta de 295 mOsm/kg. Mudanças pequenas de 2% na osmolaridade sérica já são capazes de alterar a secreção de ADH. O estímulo de osmolaridade plasmática também ativa a sede a partir de valores próximos de 281 mOsm/kg, sendo o estímulo máximo por volta de 296 mOsm/kg.

Volume circulante

O volume circulante não é tão importante para desencadear o mecanismo de sede, ocorrendo apenas em casos de grandes hipovolemias. Os barorreceptores são menos sensíveis que os osmorreceptores e estimulam a secreção de ADH apenas quando a volemia ou a pressão arterial caem 8 a 10% do valor basal.

A Figura 43.7, do Capítulo 43 – Fisiologia da Regulação Hipotálamo-Hipofisária mostra como ocorre a liberação de ADH, conforme as modificações de osmolaridade e de volume circulante que ocorrem no nosso organismo.

Em situações de perda de água pelo corpo, ocorre aumento da osmolaridade do sangue, levando à sensação de sede e liberação do ADH pela neuro-hipófise. O resultado dessas alterações é uma maior ingestão hídrica pelo indivíduo e maior retenção de água pelos rins, revertendo o déficit de água. Quando ocorre queda da pressão arterial (hemorragia, choque), o ADH também é liberado na tentativa de elevar a pressão arterial à custa da vasoconstrição arteriolar. Já nas situações de hiper-hidratação, a redução da osmolaridade plasmática inibe a sede e a secreção de ADH. Sem o ADH, não há reabsorção renal de água e o rim consegue excretar todo o excesso de água livre acumulada por meio de uma urina diluída. Esse mecanismo de regulação do volume corporal está ilustrado na Figura 55.1.

Quando os mecanismos fisiológicos não conseguem manter o equilíbrio da quantidade adequada de água corporal por qualquer motivo, têm-se os distúrbios de água e sódio.

Diabetes insípido

O diabetes insípido é clinicamente caracterizado pela excreção de volume urinário excessivo através de uma urina diluída, provocando uma perda de água livre pelo organismo que, se não for compensada pelo aumento da ingesta ou oferta hídrica, pode levar a um quadro de desidratação hipernatrêmica.

Etiologia

O diabetes insípido pode resultar de um dos três distúrbios relacionados com o ADH: deficiência de sua secreção (diabetes insípido central), redução de sua sensibilidade aos receptores V2 nos túbulos coletores renais (diabetes insípido nefrogênico), e mais raramente, degradação do ADH por uma vasopressinase produzida pela placenta (diabetes insípido gestacional).

O diabetes insípido neurogênico ou central é o tipo mais comum, responsável por 80 a 85% dos casos. Qualquer lesão na região hipotálamo-hipofisária que leve à destruição dos neurônios produtores de vasopressina ou que impeça o transporte desse hormônio por meio da haste hipofisária pode causar diabetes insípido central. É necessária a destruição de 75 a 85% do trato supraóptico-hipofisário para causar degeneração neuronal bilateral nos SON e PVN. A simples retirada da neuro-hipófise não causa diabetes insípido obrigatoriamente. O Quadro 55.1 mostra várias das etiologias possíveis para a DI de causa central.

Quadro clínico

Os principais sintomas do diabetes insípido são a poliúria e a polidipsia, com preferência a bebidas geladas, pois estas costumam matar a sede agudamente, que se manifestam durante o dia e à noite. Ou seja, ao contrário do que acontece na polidipsia primária, no diabetes insípido o paciente acorda também de madrugada para urinar e beber água. Nos casos de diabetes insípido central, o início dos sintomas é em geral abrupto, já no diabetes insípido nefrogênico pode ser insidioso. Se o acesso à água for

interrompido, por inconsciência, anestesia ou imobilidade, o mecanismo compensatório de ingestão hídrica é perdido e ocorre a elevação da osmolaridade plasmática com hipernatremia, podendo surgir sintomas neurológicos, como irritabilidade, confusão mental, ataxia, hipertermia e coma. Crianças podem apresentar irritabilidade, vômitos após a ingestão de leite, constipação intestinal, febre inexplicável e irregular e incapacidade de ganhar peso. Se não reconhecido o diabetes insípido, a criança pode apresentar episódios frequentes de desidratação hipertônica, podendo complicar com convulsões, retardo mental e morte. Baixa estatura, alterações do trato urinário e enurese são outros sinais encontrados em crianças maiores.

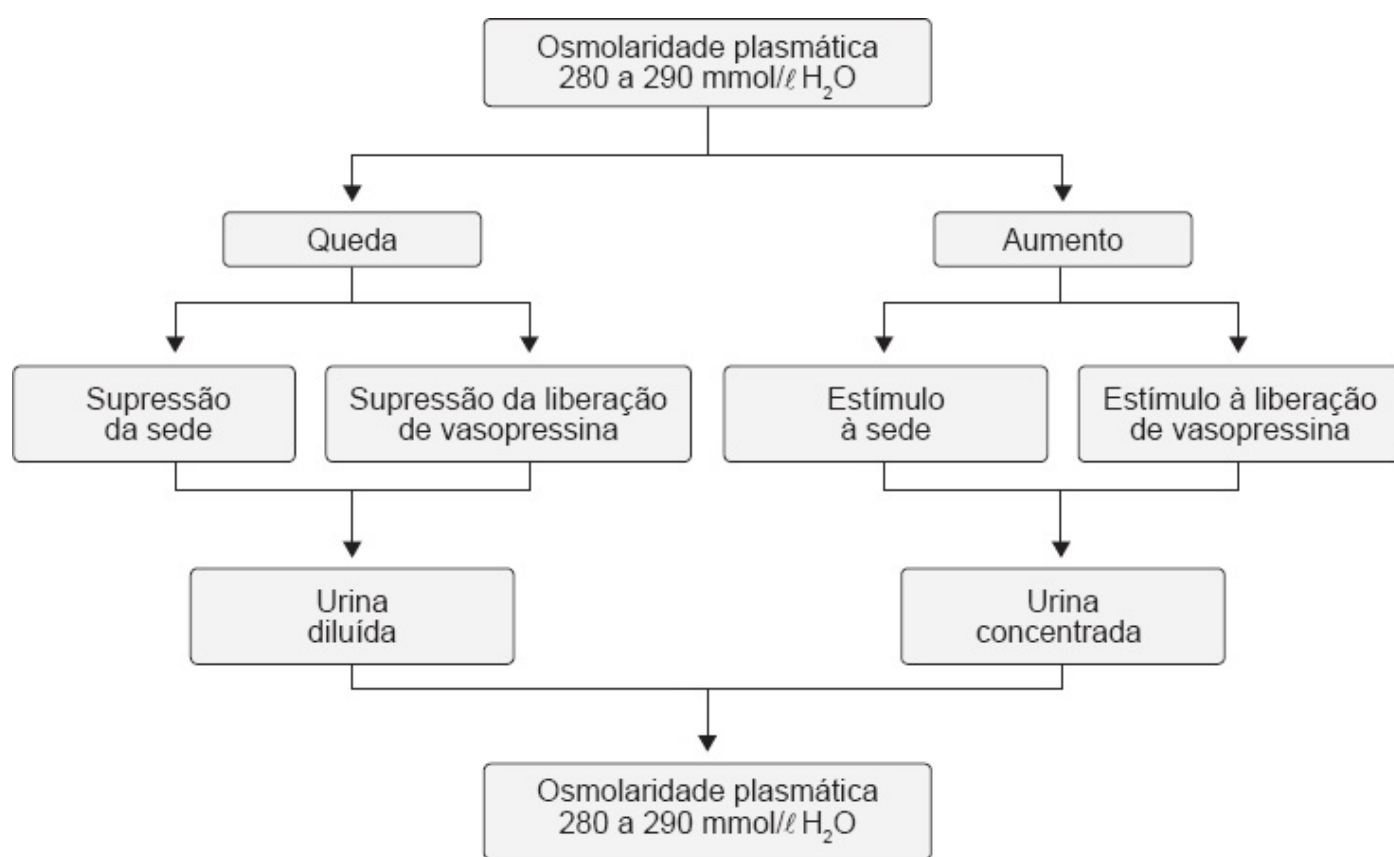



Figura 55.1 Mecanismos fisiológicos de regulação do volume corporal total.

Quadro 55.1 Etiologias do DI central.*

Genética
Autossômico dominante: cromossomo 20, gene da AVP-neurofisina
Autossômico recessivo: cromossomo 20, gene da AVP-neurofisina

Recessivo, ligado ao X: cromossomo Xq28 Autossômico recessivo: síndrome de Wolfram, cromossomo 4p16, gene *WFS1*
Congênita
Displasia septo-óptica Associado a lábio leporino, palato em ogiva e outros defeitos craniofaciais da linha média Microcefalia, porencefalia, sindrome de Laurence-Moon-Biedl etc. Agenesia ou hipogenesia da hipófise
Adquirida
Neoplasias • Primárias: craniofaringioma, disgerminoma, meningioma. Os adenomas hipofisários raramente causam DI, a não ser no pós-operatório (PO) ou em casos de apoplexia • Metastáticas: pulmão, mama • Hematológica: linfoma, leucemia não linfocítica PO de cirurgia selar: 30% dos PO cursam com DI transitório; 0,5 a 15% evoluem para DI permanente Traumatismo cranioencefálico (TCE) por contusão ou secção de haste hipofisária Vasculares: hemorragia intracraniana, trombose intracraniana, acidente vascular cerebral Granulomas: neurossarcoidose, histiocitose, granulomatose de Wegener, xantoma disseminado Autoimune: infundibuloneuro-hipofisite linfocítica, esclerodermia, esclerose sistêmica, lúpus eritematoso sistêmico Infecções: meningite crônica, encefalite viral, toxoplasmose, em até 50% dos casos de abscesso hipofisário Toxinas: veneno de serpente, tetrodotoxina
Outras
Púrpura trombocitopênica trombótica Doença de Erdheim-Chester Doença de Behçet Esclerose múltipla

* Além da idiopática (50%).
Adaptado de Vilar, 2013.

Na presença de insuficiência adrenal e/ou hipotireoidismo, tem-se uma redução da depuração de água livre, podendo, em alguns casos, mascarar um quadro de diabetes insípido. Após o tratamento dessas patologias, desmascara-se o diabetes insípido,

levando o paciente a queixar-se de poliúria e polidipsia antes não relatadas.

Diagnóstico

Antes de submeter o paciente a uma investigação laboratorial mais extensa, é necessário confirmar que ele apresenta mesmo poliúria. Esta é definida quando a diurese é > 300 mℓ/h, > 40 mℓ/kg/dia, > 3 ℓ/dia em adultos ou > 100 mℓ/kg/dia em crianças.

No diabetes insípido, as principais características laboratoriais são osmolaridade urinária baixa < 300 mOsm/kg, hipostenúria persistente e densidade específica urinária < 1.010. Nos casos parciais, a osmolaridade urinária pode ser entre 300 e 600 mOsm/kg. A osmolaridade plasmática encontra-se normal (280 a 295 mOsm/kg) ou levemente elevada. O sódio sérico está discretamente elevado (> 143 mEq/ℓ) na maioria dos casos, dependendo da sede e ingestão de água do indivíduo.

Geralmente, os valores basais de osmolaridade plasmática e Na^+ não são úteis para o diagnóstico, pois muitas vezes estão dentro da normalidade semelhante aos resultados encontrados em outras causas de poliúria, como a polidipsia primária. Todavia em pacientes com osmolaridade sérica > 295 mOsm/kg e Na^+ > 143 mEq/ℓ em condições de ingesta de água irrestrita, pode-se excluir o diagnóstico de polidipsia primária e pensar em diabetes insípido como a principal hipótese.

Diagnóstico diferencial | Diabetes insípido central × nefrogênico × polidipsia primária

Teste da restrição hídrica

O objetivo do teste da restrição hídrica é alcançar um sódio sérico > 150 mEq/ℓ ou uma osmolaridade sérica > 295 mOsm/kg para avaliar a osmolaridade urinária neste momento. Deve-se verificar se o rim mantém ou não sua capacidade de concentrar a urina diante de um sangue hiperosmolar. O teste deve ser realizado em ambiente hospitalar com o paciente em repouso. Inicia-se a restrição hídrica, medindo de hora em hora peso, pressão arterial, frequência cardíaca, diurese, Na^+ sérico, osmolaridade plasmática, densidade e osmolaridade urinária. Se disponível, dosa-se também o ADH, porém os *kits* atuais não são muito confiáveis.

Interromper o teste se houver:

- Perda de peso > 3%
- Taquicardia, hipotensão postural e sinais clínicos de desidratação
- Na^+ sérico > 150 mEq/ℓ ou osmolaridade plasmática > 300 mOsm/kg
- Incapacidade de concentração urinária em duas urinas seguidas, com diferença de osmolaridade inferior a 30 mOsm/kg entre as duas urinas.

Se ao interromper o teste, a urina estiver hipotônica (< 300 a 600 mOsm/kg), faz-se o diagnóstico de diabetes insípido. Se a osmolaridade urinária for > 600 mOsm/kg exclui-se diabetes insípido, uma vez que esta urina concentrada evidencia a capacidade de concentração urinária intacta.

Na situação de osmolaridade urinária < 300 a 600 mOsm/kg, quando disponível, deve-se dosar o ADH, que se for < 5 pg/mℓ confirma o diagnóstico de diabetes insípido central, e se for > 5 pg/mℓ confirma o diagnóstico de diabetes insípido nefrogênico. Opcionalmente, na indisponibilidade de dosagem do ADH, pode-se administrar DDAVP (desmopressina) 40 μg nasal (4 *puffs* ou 0,4 mℓ) ou 4 μg (1 ampola) intravenoso (IV) ou subcutâneo com dosagem da osmolaridade urinária após 1 e 2 h. O diagnóstico será de diabetes insípido central caso o rim passe a concentrar a urina com a administração de DDAVP, e diabetes insípido nefrogênico se as urinas continuarem hipo-osmolares mesmo após a administração de DDAVP.

Interpretação do teste de restrição hídrica

No paciente sadio e no paciente com polidipsia primária, após a restrição hídrica ocorre concentração da urina em 2 a 4 vezes, a osmolaridade urinária fica entre 800 e 1.000 mOsm/kg e ocorre redução do fluxo urinário para < 0,5 mℓ/min. Após o DDAVP, a osmolaridade aumenta em menos de 9%, porque o ADH endógeno já está bastante estimulado nessa situação.

No paciente com diabetes insípido central total, a osmolaridade urinária não aumenta com a restrição hídrica, e após o DDAVP, ela aumenta em mais de 50%.

No paciente com diabetes insípido nefrogênico total, não há mudança na osmolaridade urinária com a restrição hídrica, semelhante ao que ocorre no diabetes insípido central, porém não há concentração urinária importante (< 9%) após o DDAVP exógeno.

No paciente com diabetes insípido central parcial, a capacidade residual de ADH

limita-se a cerca de 10 a 20% do normal. Nesses casos, a urina pode aumentar discretamente sua concentração no teste da restrição hídrica, e responder com aumento de 10 a 50% da osmolaridade urinária após o DDAVP. Nos casos de diabetes insípido nefrogênico parcial após a restrição hídrica, tem-se um aumento moderado da osmolaridade urinária (300 a 750 mOsm/kg) e após o DDAVP tem um incremento da osmolaridade urinária < 50%.

A Tabela 55.1 mostra os possíveis resultados encontrados no teste de restrição hídrica, com seus respectivos diagnósticos.

Uma opção ao teste da restrição hídrica é o teste da infusão salina a 3% (1 mℓ/kg/min) até atingir osmolaridade sérica > 295 mOsm/kg, que geralmente acontece após 1 a 2 h de infusão. Neste momento, verifica-se a osmolaridade urinária (se < 600 mOsm/kg, confirma-se diabetes insípido) e dosa-se o ADH, que se eleva no diabetes insípido nefrogênico e na PP, mas não no diabetes insípido central. O diagnóstico diferencial entre diabetes insípido central e nefrogênico é feito pela dosagem do ADH ou pela resposta à administração do DDAVP.

Teste terapêutico com desmopressina

Administra-se DDAVP 10 a 20 µg por via nasal (1 a 2 *puffs*) ou 1 a 2 µg SC (1/4 a 1/2 de ampola) em paciente hospitalizado por 2 a 3 dias. Monitoram-se o Na^+ sérico, o volume urinário e a osmolaridade plasmática a cada 8 h durante 48 h. Existem variantes mais curtas do teste. A interpretação do teste é:

- Se não houver redução da polidipsia e do volume urinário, trata-se provavelmente d diabetes insípido nefrogênico
- Se houver redução da polidipsia, do volume urinário associado à concentração adicional da urina, sem hiponatremia, existe 90% de chance de ser diabetes insípido central
- Se houver redução do volume urinário, sem redução da polidipsia, associado à hiponatremia dilucional, trata-se de polidipsia primária.

Deve-se ter cuidado para não levar o paciente à intoxicação hídrica nos casos de polidipsia primária. Caso ocorra hiponatremia, o tratamento deve ser interrompido e a restrição hídrica é mandatória para correção do distúrbio hidreletrolítico.

Tabela 55.1 Interpretação do teste da restrição hídrica.

Diagnóstico	Osmolaridade urinária (mOsm/kg)		Incremento de U_{osm}	Níveis ADH	Resposta ao ADH
	Após restrição hídrica	*Apos DDAVP®*			
DI central completo	< 300	> 750	> 50%	Baixo	Presente, sem hiponatremia
DI central parcial	300 a 750	< 750	9 a 50%	Baixo	Presente, sem hiponatremia
DI nefrogênico completo	< 300	< 300	< 9%	Normal ou alto	Ausente
DI nefrogênico parcial	300 a 750	< 750	< 50%	Normal ou alto	Ausente
Polidipsia primária (PP)	> 750	> 750	< 9%	Baixo	Presente com hiponatremia

Adaptada de Vilar, 2013.

Exames de imagem

Nos casos de diabetes insípido central, deve-se solicitar uma ressonância magnética (RM) de sistema nervoso central (SNC) para excluir a presença de algum tumor ou doença na região hipotálamo-hipofisária. Na RM, algumas vezes, pode-se detectar a perda do brilho espontâneo da neuro-hipófise em T1, porém esse não é 100% específico e nem 100% sensível para o diagnóstico. Sabe-se que 20% das pessoas

normais podem ter a perda do brilho da neuro-hipófise espontaneamente de forma não patológica. Os pacientes com o diagnóstico inicial de diabetes insípido central idiopático e RM normal devem ser acompanhados com novas imagens, pois em alguns casos os tumores podem aparecer alguns anos após o diagnóstico.

Outros diagnósticos diferenciais

É necessário sempre excluir o diabetes insípido de outras causas de poliúria, como diabetes melito descompensado, hipercalcemia, hipopotassemia, uso de substâncias osmóticas, hiper-hidratação e polidipsia primária.

A polidipsia primária é um dos principais diagnósticos diferencias de diabetes insípido. A polidipsia primária dipsogênica é causada por alguma lesão central que causou redução do limiar osmótico para a sede. Nesses casos, o indivíduo sente muita sede, na presença de uma osmolaridade plasmática normal ou mais baixa. Dentre as causas já associadas à polidipsia primária dipsogênica, têm-se algumas cirurgias, TCE, doenças granulomatosas, meningite tuberculosa, vasculites, uso de lítio ou até idiopática.

Mais frequentemente, tem-se a polidipsia primária psicogênica, que ocorre em pacientes psiquiátricos com ingestão compulsiva de água sem desregulação no limiar osmótico. As causas mais comuns são esquizofrenia, psicose maníaco-depressiva e neuroses. Geralmente, os pacientes referem poliúria episódica que não ocorre no período da noite. Volumes urinários maiores que 18 ℓ/dia são altamente indicativos de polidipsia primária, uma vez que excede a quantidade possível de urina liberada no ducto coletor. Nesses casos, os valores de Na^+ e osmolaridade plasmática são levemente reduzidos, e não aumentados como ocorre no diabetes insípido.

Os casos de diabetes insípido cursam geralmente com volumes urinários na faixa de 6 a 12 ℓ/dia, desidratação moderada e redução da taxa de filtração glomerular. Pacientes com hipopotassemia, hipercalcemia ou doenças renais ou em uso de lítio, demeclociclina, anfotericina B ou metoxiflurano direcionam o diagnóstico para diabetes insípido do tipo nefrogênico.

Tratamento

- Hidratação adequada, idealmente VO, se necessário IV. Objetiva manter o conforto do paciente, sem sintomas de poliúria e polidipsia ao longo de todo o dia

- Pacientes com forma parcial podem não requerer nenhum medicamento, se mantivere a ingesta de água adequada
- Nos casos mais graves de encefalopatia hipertônica com redução do nível de consciência e necessidade de hidratação IV, a escolha do líquido a ser administrado depende de três fatores: a intensidade do eventual colapso circulatório, a velocidade com que a hipernatremia se instalou e a magnitude da hipernatremia
- Em casos com contração volumétrica moderada (Na < 160 mEq/ℓ), opta-se por soro fisiológico – SF (NaCl a 0,9%) ou reposição VO. Em pacientes com hipernatremi mais grave com mais de 24 h de evolução, é mais prudente administrar-se SF a 0,9% lentamente, para diminuir o risco de edema cerebral iatrogênico
- O déficit de água estimado para reposição pode ser calculado pela fórmula 0,6 × pe × (1 – 140/sódio sérico)
- Deve-se manter o balanço hídrico zerado.

Diabetes insípido central

DDAVP é um análogo da vasopressina com efeito mínimo na pressão arterial, maior atividade antidiurética e meia-vida prolongada de 6 a 24 h. As formas disponíveis, do menos para o mais potente, são:

- Comprimido: 1 comprimido equivale a 100 ou 200 μg de DDAVP. É 10 vezes meno potente que DDAVP nasal. É pouco absorvido VO, pois é um hormônio peptídico logo quase todo destruído pelas enzimas do trato gastrintestinal. Orienta-se a tomar longe das refeições, antes ou 1 h e 30 min após. Indicado em pacientes com dificuldade na via nasal, extremos de idade, deficiência física ou mental ou rinite crônica, ou em pacientes com tampão nasal após cirurgia transesfenoidal. A dose usual é de 200 μg, 2 a 3 vezes/dia
- Nasal (solução ou spray): 1 *puff* (10 μg) equivale a 0,1 mℓ da solução nasal. O *spra* costuma ser preferido pelos pacientes pela conveniência. A dose usual é de 1 *puff* (10 μg) a cada 12 h. O pico sérico ocorre após 1 h do *puff*. A solução nasal é a mais utilizada no nosso meio e tem a vantagem de se titular a dose de 5 em 5 μg, porém sua aplicação é mais complicada. Para administração da solução nasal, é necessário aspirar pelo canudo o medicamento até a marca de 0,1 mℓ (10 μg) ou mais, dependendo da dose desejada, e depois assoprar o canudo para que o líquido

entre no nariz. A dose máxima é de 40 µg/dia (4 *puffs* ou 0,4 mℓ). Os inconvenientes são rinite ou alteração de mucosa nasal

- Ampola: 1 ampola de DDAVP tem 4 µg. É 10 vezes mais potente que DDAVP nasal de modo que se deve ofertar 1/4 a 1/8 de ampola de cada vez. Pode ser administrado por via intravenosa ou subcutânea, porém a duração da ação subcutânea é maior do que a do IV. Geralmente, nos pacientes internados a próxima dose deve ser administrada quando a diurese for > 600 mℓ nas últimas 2 h, com densidade urinária < 1.005 e osmolaridade urinária < 200 mOsm/kg.

Se o paciente estiver internado ainda em ajuste de dose, deve-se dosar Na, osmolaridade sérica e densidade urinária 6/6 h.

Nos casos ambulatoriais, a dose de DDAVP deve ser feita conforme demanda, evitando-se prescrever DDAVP de horário para evitar intoxicação hídrica e hiponatremia. Inicialmente, prescreve-se uma dose noturna ao deitar, a menor possível (5 a 10 µg) e aumenta-se posteriormente, se o paciente mantiver os sintomas de poliúria. Acrescenta-se uma dose pela manhã, caso o paciente apresente poliúria importante durante o dia. Para os pacientes acordados e com centro da sede preservado, a próxima dose deve ser no momento em que os sintomas de poliúria e polidipsia retornarem.

Os efeitos colaterais do DDAVP são: cefaleia, náuseas, congestão nasal, *flushing*, dor abdominal, intoxicação hídrica e hiponatremia. Todos esses efeitos são raros e dose-dependentes. O DDAVP não causa hipertensão arterial, pois não age nos receptores V1 da musculatura lisa vascular, apenas nos receptores V2 em nível renal. É portanto uma medicação segura para pacientes com hipertensão arterial e insuficiência cardíaca congestiva.

Outras opções terapêuticas em casos de diabetes insípido central leve a moderado são: clorpropramida, que potencializa a ação do ADH nos túbulos renais, carbamazepina, que estimula a secreção de ADH pelos neurônios hipotalâmicos, e diuréticos tiazídicos, que podem ser associados à clorpropramida para potencializar efeito. Todavia essas medicações são pouco utilizadas atualmente, tanto pelo risco de efeitos colaterais maiores quanto pela facilidade do uso do DDAVP.

Diabetes insípido nefrogênico

Sempre que possível, tratar o fator desencadeante, como lítio, outras substâncias, hipopotassemia, hipercalcemia ou doenças renais. Algumas vezes, os pacientes melhoram apenas com a redução da medicação. DDAVP tem pouca resposta nesses casos, sendo indicado apenas em formas parciais com resposta apenas com uso de altas doses (40 µg 4/4 h).

Os medicamentos habitualmente utilizados para tratamento de diabetes insípido nefrogênico são:

- Hidroclorotiazida: eficaz pela natriurese primária que promove mais reabsorção de água e sódio no túbulo proximal renal associado à dieta hipossódica e amiloride para evitar a hiperpotassemia
- Amilorida: menos eficaz que o tiazídico, pode ser usado em combinação. É o medicamento de escolha para pacientes que usam lítio, pois previne a captação do lítio nos túbulos distais e ductos coletores, evitando a sua ação inibitória sobre a reabsorção de água nesses locais
- Indometacina: a prostaglandina E_2 (PGE_2) inibe a absorção de sódio estimulada pelo ADH no ramo ascendente da alça de Henle e nos ductos coletores. A indometacina ao bloquear a síntese de PGE_2 aumenta a concentração urinária. Já foi relatado também aumento da expressão de AQP 2 nos ductos coletores.

Polidipsia primária

Tratamento da doença de base, evitar diuréticos e DDAVP. O propranolol tem sido utilizado com algum sucesso na redução da sede, por inibir o sistema renina-angiotensina.

Diabetes insípido gestacional

O tratamento de escolha é DDAVP, geralmente em uma dose maior que em pacientes não grávidas. Deve ser suspenso após o parto, na primeira ou segunda semana, quando o diabetes insípido desaparece. É seguro para o feto e para a mãe, e não há contraindicações para a amamentação.

Diabetes insípido pós-operatório

O diabetes insípido pode aparecer após uma cirurgia selar, podendo acontecer de

maneira transitória, permanente ou trifásica. O diabetes insípido pós-operatório transitório acontece por disfunção temporária dos neurônios produtores de ADH em decorrência do estresse da manipulação cirúrgica local. Geralmente, inicia-se após 24 a 48 h de pós-operatório e melhora em poucos dias. O diabetes insípido pós-operatório permanente acontece por lesão da haste, principalmente se houver lesão na parte mais superior, bem perto do hipotálamo, causando degeneração walleriana e morte dos neurônios hipotalâmicos produtores do ADH. É preciso haver lesão de mais de 80 a 90% dos axônios dos neurônios hipotalâmicos da haste hipofisária para haver diabetes insípido permanente.

O diabetes insípido pós-operatório trifásico, por sua vez, é caracterizado por:

- Fase 1: poliúria, ocorre devido à incapacidade da secreção de ADH pelas células lesadas da hipófise posterior (fase de "choque neuronal") ou pela secção da haste. Com a haste íntegra, essa fase dura em torno de 2 a 5 dias
- Fase 2: liberação excessiva e desordenada de ADH decorrente da apoptose dos axônios terminais, que contém grande quantidade de grânulos contendo ADH, causando uma antidiurese máxima, que pode durar entre 5 e 10 dias. Dependendo da quantidade de líquido ingerido pelo paciente, pode ocorrer síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH), com hiponatremia ou simplesmente a correção da poliúria determinada pelo ADH endógeno, mantendo-se o sódio sérico em níveis normais
- Fase 3: estado poliúrico permanente, devido à apoptose de mais de 80% dos neurônios secretores de ADH, completando assim o estado trifásico. Comumente ocorre após o 10º dia da cirurgia. Em geral, os pacientes que chegam à terceira fase permanecem com diabetes insípido definitivo, porém em alguns casos pode ocorrer hipertrofia dos neurônios remanescentes, com secreção suficiente de ADH para manter o volume urinário em limite aceitável.

As Figuras 55.2 e 55.3 mostram alguns padrões diferentes possíveis de secreção de ADH em pacientes em pós-operatório de cirurgia selar.

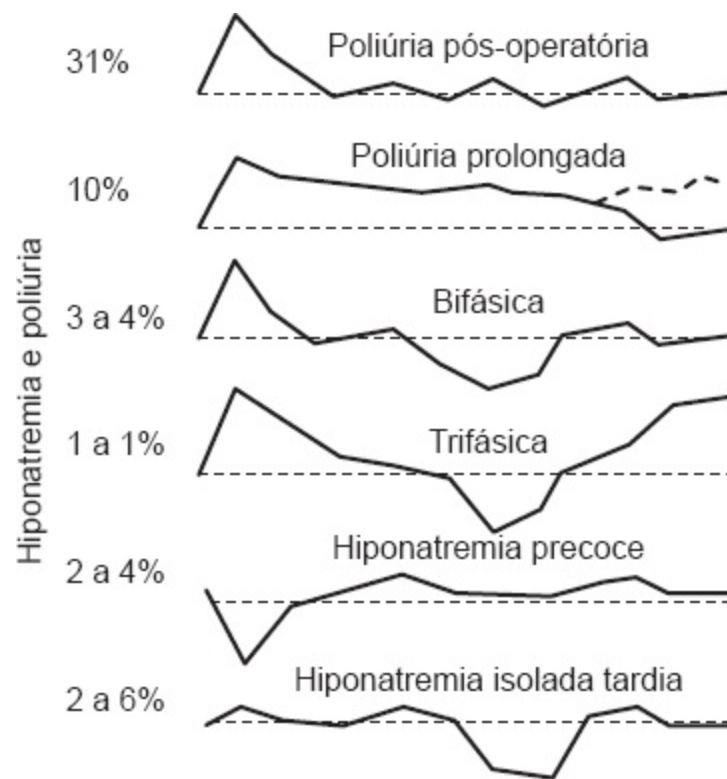



Figura 55.2 Padrões típicos de pós-operatório. O movimento para cima é poliúria > 2.500 mℓ, e o movimento para baixo é hiponatremia. Dados obtidos em 1.571 pacientes submetidos à cirurgia transesfenoidal. A prevalência dos vários padrões é dado no lado esquerdo. Adaptada de Hensen, 1999.

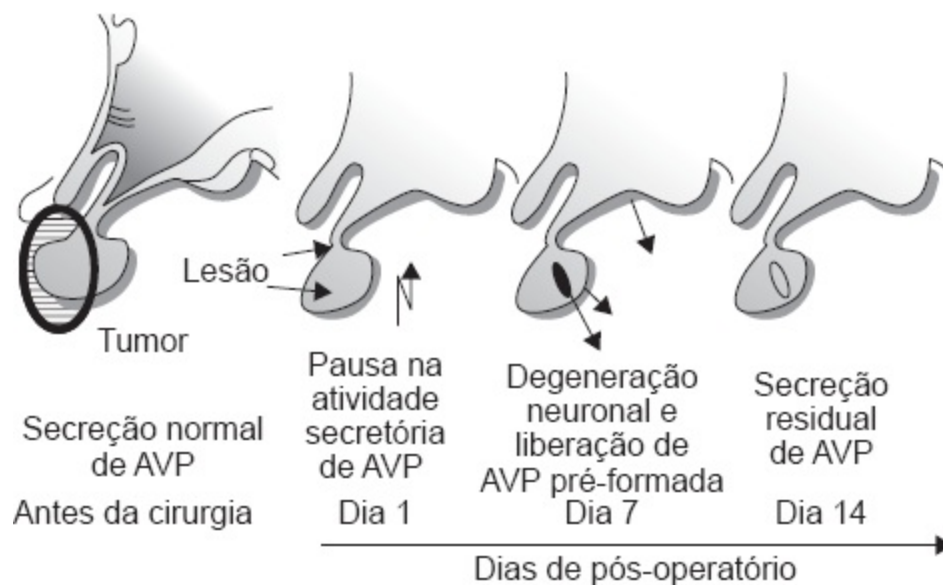



Figura 55.3 Mecanismo proposto de diabetes insípido trifásico e hiponatremia retardada que pode ocorrer 10 dias após a cirurgia transesfenoidal. Adaptada de Hensen, 1999.

Síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético

A SIADH é um quadro caracterizado pela secreção inapropriadamente elevada de ADH, causando reabsorção hídrica e retenção de água, em um estado de euvolemia ou com tendência a hipervolemia, ocasionando hiponatremia dilucional (< 135 mEq/ℓ). A SIADH é causa de até 40% dos casos de hiponatremia e é considerada a causa mais comum de hiponatremia euvolêmica.

Etiologia

Muitas condições já foram associadas à SIADH. Geralmente suas causas principais são classificadas como neoplásicas, pulmonares, distúrbios do SNC e medicamentosas. As neoplasias representam a causa mais comum de SIADH, principalmente o carcinoma pulmonar de pequenas células. Essas neoplasias sintetizam e secretam ADH ou o seu peptídio precursor ou o peptídio semelhante ao ADH, aumentando suas concentrações inapropriadamente. A hipoxemia e a hipercapnia parecem estimular a síntese e liberação de ADH e podem ser uma das explicações para SIADH em algumas doenças pulmonares. Várias substâncias podem causar SIADH por estímulo à secreção de ADH e/ou potencialização de sua ação. As mais frequentemente associadas são clorpropamida, ciclofosfamida e carbamazepina. Os inibidores de recaptação de serotonina podem causar SIADH, quase exclusivamente em idosos. No Quadro 55.2 estão descritas as diversas causas de SIADH.

Quadro clínico

O quadro clínico da SIADH depende do grau da hiponatremia e da velocidade da sua instalação, sendo o último mais importante para o aparecimento dos sintomas neurológicos. A maioria dos pacientes encontra-se assintomático quando o nível de sódio está entre 125 e 135 mEq/ℓ ou apresentam sintomas leves como cefaleia, dificuldade de concentração, problemas de memória, fraqueza e disgeusia. Pacientes com natremia < 125 mEq/ℓ, principalmente se tiver redução rápida, podem apresentar confusão mental, alucinação, paralisia pseudobulbar, alterações dos reflexos, convulsões, coma e parada respiratória levando à morte.

Quadro 55.2 Etiologias de SIADH.

Neoplásicas

Carcinomas: pulmão (pequenas células), pâncreas, ureter, próstata, bexiga, endométrio
Tumores cerebrais primários e metastáticos: mama, estômago e melanoma
Outros: linfoma, leucemia, timoma

Distúrbios do SNC

TCE
Trombose cerebral
Hemorragia cerebral
Encefalite
Cisto aracnoide
Cisto da bolsa de Rathke
Hematoma subdural
Atrofia cerebral ou cerebelar
Meningite
Hidrocefalia
Esclerose múltipla
Aneursima gigante da carótida interna

Substâncias

Clorpromamida
Carbamazepina
Ciclofosfamida
Clofibrato
Morfina
Barbitúricos
Antipsicóticos
Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS)
Bromocriptina
Bupropiona
Quimioterápicos e imunossupressores (tacrolimo, imatinibe)
Cocaína, nicotina, *ecstasy*
Outros: inibidores da enzima de conversão da angiotensina, amiodarona, inibidores da bomba de prótons, valproato sódico, ciprofloxino

Doenças pulmonares benignas

Pneumonias: virais ou bacterianas
Tuberculose
Asma, bronquite
Fibrose cística

Síndrome da angústia respiratória do adulto Abscesso pulmonar Aspergilose Atelectasia Doença obstrutiva crônica Empiema
Outras
Aids Abscesso hepático amebiano Psicose aguda Estrogiloidíase grave Leishmaniose visceral Idade avançada Herpes-zóster oftálmico Transitória em situações de dor, náuseas, estresse, atividade física excessiva e anestesia Cirurgias abdominais ou torácicas Idiopática Genética: ganho de função do receptor V2 ou perda de sensibilidade à hiposmolaridade

Adaptado de Vilar, 2013.

Diagnóstico

Diante de um paciente com hiponatremia deve-se questionar sobre a história de vômitos, diarreia, ingesta excessiva de água, hiper-hidratação e medicamentos em uso. Avaliar sinais de hipovolemia ou hipervolemia, como turgência jugular, edema, sinal da prega e hipotensão postural. Os exames laboratoriais que podem ser solicitados na investigação são inicialmente sódio sérico, glicose, perfil lipídico, proteínas totais e frações, ureia e creatinina para descartar pseudo hiponatremia. Se houver suspeição de SIADH, solicitar osmolaridade plasmática e urinária, sódio urinário, função tireoidiana, cortisol basal, sorologia para vírus da imunodeficiência humana (HIV), caso haja suspeita, bem como ácido úrico e albumina. Esses dois últimos podem estar reduzidos na SIADH pelo efeito dilucional. Os critérios diagnósticos da SIADH são:

- Hiponatremia com sódio plasmático < 135 mEq/ℓ
- Euvolemia ou hipervolemia leve
- Osmolaridade sérica efetiva baixa < 275 mOsm/kg

- Sódio urinário > 40 mEq/ℓ
- Osmolaridade urinária > 100 Osm/kg (incapacidade de diluir mais a urina)
- Funções adrenal e tireoideana normais.

Os achados frequentes da SIADH são:

- Ácido úrico < 4 mg/dℓ, devido ao defeito no transporte renal de urato, causando aumento (> 10%) da fração de excreção de urato
- Ureia < 30 mg/dℓ
- FeNa > 1%
- Teste da sobrecarga hídrica: administra-se 20 mℓ/kg de água em 4 h e a excreção é d < 80% ou não ocorre diluição urinária
- ADH inapropriadamente elevado para o valor da osmolaridade sérica.

É necessário descartar insuficiência adrenal (IA), hipotireoidismo, insuficiência renal crônica (IRC), uso de diuréticos como hidroclorotiazida, desidratação (hipotensão postural, taquicardia), uso de fármacos retentores de sódio (fludrocortisona, anti-inflamatórios), pseudo-hiponatremias (hiperglicemia, hiperproteinemia e hipertrigliceridemia) e estados edematosos, como cirrose, insuficiência cardíaca congestiva e síndrome nefrótica para o diagnóstico de SIADH.

O teste da furosemida auxilia no diagnóstico diferencial de SIADH e síndrome cerebral perdedora de sal (SCPS). Administra-se 20 mg IV de furosemida e dosa-se o sódio antes e a cada 1 h por 6 h. Na SIADH, ocorre melhora importante da hiponatremia com a furosemida. Na SCPS, ocorre piora ou manutenção da hiponatremia com este teste. Algumas vezes, mesmo após investigação extensa, não se encontra a causa da SIADH; nesses casos, considera-se SIADH idiopática, presente mais em idosos. Muitas vezes, a etiologia da SIADH pode ser algum tumor oculto ou arterite de células gigantes.

Tratamento

Sempre que possível, deve-se tratar o fator etiológico, se identificado. Nos casos de fármacos, tentar suspender ou diminuir a dose ao máximo possível.

As medidas são:

- Restrição hídrica: principal elemento do tratamento, visando a manter o balanço hídrico negativo:
  - > 130 mEq/ℓ: restringir líquidos a 1.200 mℓ/dia
  - 126 a 130 mEq/ℓ: restrição a 800 mℓ/dia
  - < 125 mEq/ℓ: restrição a 600 mℓ/dia
- Furosemida 20 a 40 mg IV ou VO, se necessário. Monitorar o sódio sérico a cada 3 h nas primeiras 12 h
- Conivaptana, aprovado pela Food and Drug Administration (FDA), é um antagonista dos receptores V1 e V2, porém é uma medicação cara e não aprovada no Brasil
- Atenção, pacientes com SIADH e vasospasmo cerebral não devem fazer restrição hídrica, pelo risco de desidratação e acidente vascular encefálico isquêmico. Nesses casos, corrigir hiponatremia com solução salina hipertônica
- Solução hipertônica deve ser usada também se houver hiponatremia sintomática. Cuidado para não corrigir mais de 12 mEq/ℓ em 24 h, pelo risco da síndrome de desmielinização osmótica, que pode gerar sequelas neurológicas irreversíveis (quadriplegia flácida ou paraplegia, fraqueza flácida, coma). O soro NaCl 3% contém 512 mEq de sódio/ℓ.

  Em caso de SIADH crônica, o tratamento deve ser:

- Demeclociclina é o inibidor mais potente da ação do ADH nos túbulos renais. A dose é 900 a 1.200 mg/dia
- Outros: lítio, ureia e fludrocortisona são menos usados pelos efeitos colaterais
- Antagonistas dos receptores de ADH, os vaptans (não disponíveis no Brasil).

Síndrome cerebral perdedora de sal

A SCPS caracteriza-se pela perda renal de sódio durante uma doença intracraniana ocasionando hiponatremia e diminuição do volume extracelular. A fisiopatologia da SCPS não está totalmente clara. Acredita-se que ocorra um aumento de secreção cerebral dos peptídios natriuréticos cerebral (BNP) e atrial (ANP) que levam a perda renal de sal e água, hiponatremia e desidratação. Esses fatores natriuréticos são responsáveis pela inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema

nervoso simpático, além de suprimir o ADH, a natriurese e a diurese.

Diagnóstico

- Hiponatremia: Na < 135 mEq/ℓ
- Hipovolemia: taquicardia postural, renina elevada, aldosterona elevada
- Osmolaridade plasmática efetiva sérica < 275 mOsm/kg
- Sódio urinário alto > 40 mEq/ℓ
- Osmolaridade urinária alta
- Ácido úrico comumente > 4 mg/dℓ
- ADH normal ou elevado
- Teste da furosemida com piora ou manutenção da hiponatremia após 20 mg IV de furosemida.

A diferenciação da SCPS com SIADH pode ser difícil, pois a bioquímica de ambo pode ser idêntica. A Tabela 55.2 mostra algumas características que podem auxiliar nesta diferenciação. A principal diferença vai ser o estado de hidratação, que na SIADH é normal ou hipervolêmico, e na SCPS é hipovolêmico – apesar de também te ácido úrico baixo nesta condição, não se sabe o motivo. A SCPS pode ter ADH elevado também, como um mecanismo de proteção para evitar a desidratação. Um BNP baixo fala muito a favor de SIADH, porém, se estiver alto, pode ser tanto SIADH quanto SCPS, pois pode se elevar em ambas as condições.

Tratamento

- Hidratação até restaurar a volemia: utilizar soro hipertônico (NaCl 3%) se houver hiponatremia grave ou mantida após volemia restaurada, ou cloreto de sódio (em *tablets* ou em solução salina) para hiponatremia leve a moderada:
  - > 130 mEq/ℓ: NaCl oral 1 a 3 g/dia
  - 121 a 130 mEq/ℓ: NaCl a 0,9% ou suplementação oral (4 a 12 g)

Tabela 55.2 Diagnóstico diferencial entre SCPS e SIADH.

Marcador bioquímico	SIADH	SCPS
Volume extracelular	Normal ou alto	Baixo

Sódio urinário	> 40 mEq/ℓ	> 40 mEq/ℓ
Ácido úrico	Baixo	Normal ou baixo
Fração de excreção de ácido úrico	Alto	Alto
Osmolaridade urinária	Alta	Alta
Osmolaridade sérica	Baixa	Baixa
Relação ureia/creatinina	Baixa ou normal	Alta
Potássio sérico	Normal	Normal ou alto
Pressão venosa central	Normal ou alta	Baixa
Pressão pulmonar capilar	Normal ou alta	Baixa
Nível de BNP	Normal	Alto
Tratamento	Restrição salina	Volume

Adaptada de Da Cunha Neto, 2013.

  - < 120 mEq/ℓ: soro hipertônico, a depender do quadro clínico e das concentraçõe sanguíneas de sódio
- Fludrocortisona 0,1 a 0,4 mg/dia, pois aumenta a reabsorção renal de sódio.

A SCPS é uma condição transitória que se resolve em 3 a 4 semanas, dispensandc tratamento a longo prazo.

Sugestões de leitura

Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia, primary care. *N Engl Med.* 2000;342(21):1581-89.

Da Cunha Neto MBC. *Diabetes insípido central.* Workshop de neuroendócrino do HCFMUSP, 2013.

Hensen J et al. Prevalence, predictors and patterns of postoperative polyuria and hyponatraemia in the immediate course after transsphenoidal surgery for pituitary adenomas. *Clinical Endocrinology.* 1999;50:431-9.

Melmed S. Anterior pituitary and posterior pituitary. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM *Williams textbook of endocrinology*. 12.ed. Philadelphia: Saunders; 2011.

Naves LA, Vilar L, Costa ACF et al. Distúrbios na secreção e ação do hormônio antidiurético*Arq Bras Endocrinol Metab.* 2003;47:347-57.

Salgado LR. *Hipófise: glândula fundamental em endocrinologia.* São Paulo: Atheneu: 2013. Alterações hormonais e hidroeletrolíticas nas cirurgias transesfenoidais.

Vilar L. *Endocrinologia clínica.* 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013. Manuseio do diabetes insípido Síndrome da secreção inapropriada do ADH.

Seção

5

Tireoide

- Patrícia Sales
- Larissa Pereira Marcon

56

Fisiologia dos Hormônios Tireoidianos e Interpretação de Resultados de Provas de Função Tireoidiana

Introdução

A tireoide é um dos maiores órgãos endócrinos do corpo, pesando cerca de 15 a 20 g. Localiza-se na região anterior do pescoço, sobre a cartilagem tireoide. Tem dois lobos unidos pelo istmo e, eventualmente, pode estar presente um terceiro lobo, o piramidal. É uma glândula extremamente vascularizada, que produz e armazena hormônios em grande quantidade, os quais participam da regulação do metabolismo de todas as células do organismo.

Produção dos hormônios tireoidianos

A tireoide é composta por dois tipos principais de células: foliculares, originadas no endoderma da faringe embrionária e produzem T3 (tri-iodotironina) e T4 (tetraiodotironina ou tiroxina), e parafoliculares (ou células C, por serem células claras que se coram muito pouco à microscopia), com origem neuroendócrina e responsáveis pela produção de calcitonina, um hormônio importante para a regulação do metabolismo do cálcio no organismo.

As células foliculares são polarizadas, e sua porção basal encontra-se em contato com os vasos sanguíneos enquanto a porção apical fica em contato com o coloide.

A produção dos hormônios tireoidianos passa por quatro etapas:

- Captação do iodo
- Oxidação do iodo

- Organificação
- Acoplamento.

Captação do iodo

A captação do iodo é um processo ativo realizado pelo cotransportador sódio/iodeto (NIS) presente na porção basal das células foliculares. Esse transportador é uma proteína de membrana que capta o iodo da circulação e leva-o para o interior da célula junto com dois íons sódio. Existe uma bomba de sódio-potássio na membrana que mantém o gradiente favorável para a entrada do sódio juntamente com a entrada do iodo.

Em uma situação de suficiência em iodo, a tireoide capta cerca de 10% do iodo circulante, enquanto nos estados de deficiência de iodo, a captação tireoidiana atinge valores de até 80% de todo o iodo sérico que passa pela glândula. A recomendação de ingestão diária de iodo é de aproximadamente 150 μg/dia em adultos, aumentando para 250 μg/dia na gestação e 290 μg/dia na lactação. Para saber se a ingestão por um indivíduo está adequada, pode-se fazer a dosagem da iodúria, cujo valor normal deve estar entre 150 e 250 μg/ℓ. Esse exame é útil para situações em que se deseja confirmar se o paciente está realmente fazendo a dieta pobre em iodo recomendada, por exemplo na preparação para exames, como a cintilografia de tireoide, a pesquisa de corpo inteiro ou para receber dose terapêutica de iodo radioativo (ler mais sobre esses exames no Capítulo 58 – Medicina Nuclear Aplicada às Doenças Tireoidianas).

Oxidação do iodo

Após ser captado, o iodo é transportado da membrana basal até a membrana apical da célula por uma proteína, conhecida como pendrina. Chegando à membrana apical, será então transportado para dentro do líquido coloide, que fica dentro do folículo. No coloide, é oxidado pela enzima tireoperoxidase (TPO), em uma reação dependente de cálcio, nicotinamida adenina dinucleotídio fosfato reduzida (NADPH) e peróxido de hidrogênio (H_2O_2). O H_2O_2 é formado pelas enzimas ThOX 1 e 2 (*thyroid oxidases 1 and 2*, também conhecidas como *dual oxidases 1 and 2* [DUOX1 e DUOX2]), que também estão presentes na membrana apical das células foliculares.

Organificação do iodo

A organificação do iodo é um processo também mediado pela TPO, no qual o iodo oxidado é ligado a carbonos presentes em resíduos de tirosina da tireoglobulina (Tg), uma glicoproteína produzida pelas próprias células foliculares da tireoide. Dependendo da quantidade de iodo ligado nas moléculas de tireoglobulina, podem ser formados dois tipos de moléculas: as MIT (monoiodotirosinas) e as DIT (di-iodotirosinas).

Acoplamento

Sob ação da TPO, moléculas de MIT e DIT são agrupadas formando os hormônios tireoidianos finais. A tetraiodotironina (T4 ou tiroxina) é formada pela junção de duas DIT, enquanto a tri-iodotironina (T3) é formada pela junção de uma MIT com uma DIT.

Os hormônios tireoidianos ficam armazenados dentro do coloide dos folículos e, quando necessário, ocorre endocitose do coloide pela membrana apical com liberação de tireoglobulina, T3 e T4 para circulação pela membrana basal da célula folicular. A T4 é o principal hormônio liberado pela tireoide (85% do hormônio total liberado) e tem meia-vida de 4 a 7 dias, porém tem menor afinidade pelo receptor dos hormônios tireoidianos. Já a T3 corresponde a 15% do hormônio liberado pela tireoide, tem meia-vida mais curta (1 dia) e maior afinidade pelo receptor (4 a 10 vezes maior). A maior parte da T3 circulante (80%) provém da conversão periférica de T4 em T3, que ocorre pela ação das enzimas chamadas deiodinases (ver mais sobre elas adiante neste mesmo capítulo).

Regulação da função tireoidiana

O hipotálamo produz hormônio liberador de tireotrofina (TRH), que, via circulação porta hipofisária, chega à adeno-hipófise e estimula a secreção de hormônio tireoestimulante (TSH) pelos tireotrofos. O TSH é um hormônio glicopeptídio formado por duas subunidades: subunidade alfa, responsável pela afinidade ao receptor [esta subunidade é comum a outros hormônios hipofisários, como o luteinizante (LH) e o folículo-estimulante (FSH)], e subunidade beta, responsável pela especificidade e atividade biológica. O TSH age em seu receptor acoplado à proteína G nas células foliculares da tireoide, nas quais aumenta a produção de adenosina monofosfato cíclico (cAMP) intracelular e estimula todas as etapas de síntese dos hormônios tireoidianos: desde a captação do iodo pelo NIS, o transporte pela pendrina, a oxidação pela TPO e

DUOX, a organificação, a síntese e liberação dos hormônios tireoidianos para o sangue e a conversão periférica de T4 para T3 pelas deiodinases. Também é capaz de aumentar a vascularização da glândula e promover mitogênese.

A T3 exerce *feedback* negativo sobre a produção de TSH e TRH, caracterizando uma alça de retroalimentação negativa, mantendo assim o equilíbrio e a homeostase. No hipotálamo e na hipófise, existe a deiodinase tipo 2, uma enzima que converte T4 em T3 localmente, de modo a manter esse *feedback* negativo. Outros hormônios e situações também regulam a função tireoidiana, conforme destacado na Figura 56.1.

Além da regulação externa pelo TSH, a tireoide também apresenta um mecanismo de autorregulação. Na presença de níveis elevados de iodeto, ocorre o bloqueio da captação e organificação do iodo, fenômeno conhecido como Wolff-Chaikoff. O mecanismo para esse bloqueio ainda não é totalmente definido, mas pode estar relacionado com a supressão do gene do NIS e da TPO. O efeito Wolff-Chaikoff é transitório e, após alguns dias de excesso de iodo, pode ocorrer escape com retorno à síntese dos hormônios tireoidianos.

Deiodinases

Existem no organismo humano, três tipos de enzimas deiodinases:

- Deiodinase tipo 1: presente principalmente no fígado, converte a T4 da circulação sistêmica em T3, sendo a grande responsável pelos níveis sistêmicos de T3. Esta enzima é inibida por medicamentos, como amiodarona, propranolol, propiltiouracil (PTU), corticoides e agentes iodados, restrição calórica, anorexia nervosa, doença hepática, doenças sistêmicas graves e deficiência de selênio, e é ativada por medicamentos como rifampicina, hidantoína, carbamazepina, fenobarbital e sertralina

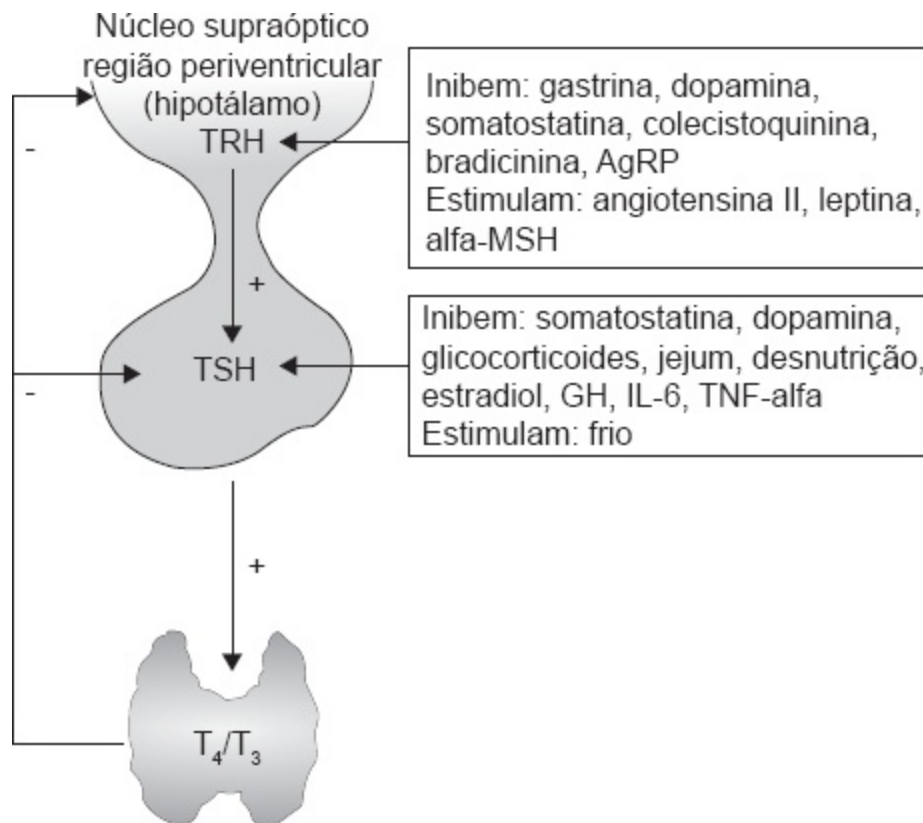



Figura 56.1 Eixo hipotálamo-hipófise-tireoide.

- Deiodinase tipo 2: presente principalmente no hipotálamo e na hipófise, converte T4 em T3 localmente, para que lá possam exercer *feedback* negativo sobre a produção de TRH e TSH
- Deiodinase tipo 3: inativa a T4 em T3 reverso – rT3 (que é um hormônio inativo) e ' sistemicamente. Também expressa na placenta, protegendo o feto dos excessos de hormônios tireoidianos maternos.

Transporte dos hormônios tireoidianos

Na circulação sistêmica, os hormônios tireoidianos se ligam em grande parte às suas proteínas transportadoras, que podem ser a globulina ligadora de tiroxina (TBG – principal proteína de ligação e de transporte dos hormônios tireoidianos), a transtirretina (pré-albumina), a albumina e algumas lipoproteínas. A maior parte dos hormônios fica ligada a proteínas (> 99,5%), e a menor parte fica livre na circulação. Apenas 0,5% de T3 e 0,03% de T4 ficam na circulação sob a forma livre, que é a fração ativa destes hormônios.

Algumas situações podem cursar com aumento das proteínas transportadoras (principalmente da TBG) e, com isso, aumentar os valores de T3 e T4 totais, mas sem interferir nos níveis séricos das frações livres, que são as biologicamente ativas. Aumento de TBG resulta em maiores níveis de T3 e T4 totais, com falsa redução das suas frações livres caso sejam dosadas por métodos indiretos, como é feito habitualmente na prática clínica. Já a queda da TBG promove a redução dos hormônios totais e o aumento das frações livres, se dosadas por métodos indiretos. Mudanças nos níveis séricos de albumina ou de transtirretina não causam alterações nas concentrações séricas de T3 e T4, por serem numericamente bem menos importantes que a TBG no transporte desses hormônios.

Causas de aumento de TBG. Estrógenos (anticoncepcionais, terapia de reposição hormonal estrogênica, tamoxifeno, gestação), hepatite aguda, doenças agudas graves, porfiria intermitente aguda, doença hereditária (herança ligada ao X que pode causar excesso de TBG), fármacos (narcóticos, 5-fluoracil) e hipotireoidismo.

Causas de redução de TBG. Desnutrição, doenças sistêmicas, cirrose, síndrome nefrótica, andrógenos (síndrome dos ovários policísticos, síndrome de Cushing), uso de corticoides, deficiência genética de TBG (ligada ao X) e hipertireoidismo.

Ocasionalmente, a quantidade de proteínas transportadoras pode até estar normal, mas pode haver maior afinidade dos hormônios tireoidianos pelas suas proteínas transportadoras, aumentando também a dosagem de T3 e T4 totais e falsamente elevando a T4l. Isso ocorre pois o cálculo dos hormônios livres é feito subtraindo os hormônios totais da quantidade de TBG, e, dessa forma, parecerá que há uma concentração de hormônios livres maior do que existe realmente.

São causas do aumento da afinidade dos hormônios tireoidianos pelas proteínas transportadoras:

- Hipertiroxinemia disalbuminêmica familiar: é uma desordem genética autossômica dominante, causada pela mutação no gene *ALB*, que aumenta a afinidade da albumina pela T4, de modo que a T4 total fica elevada. Dependendo do método usado para dosagem dos hormônios livres, pode haver também elevação de T4 livre e, bem menos comumente, de T3 livre. Isso acontece principalmente quando se usam métodos *one step* indiretos. A dosagem pelo método direto, por equilíbrio de

diálise, que é o padrão-ouro, resolve esse problema e mostra que, na verdade, somente as frações totais estão elevadas, mas as frações livres estão normais

- Hipertiroxinemia associada à transtirretina: desordem que causa uma transtirretina (pré-albumina) com grande afinidade com os hormônios tireoidianos.

Já as causas de redução da afinidade dos hormônios tireoidianos pelas proteínas transportadoras *in vitro* (causam elevação das frações livres apenas *in vitro*) estão relacionadas com medicamentos: heparina (principalmente heparina não fracionada, mas também, com menor frequência, a heparina de baixo peso molecular), salicilatos (ácido acetilsalicílico – AAS), anti-inflamatórios não esteroides (AINES), furosemida sulfonilureias, diazepam, fenitoína, carbamazepina e mitotane, apenas em doses muito elevadas, não utilizadas habitualmente. Causam um falso aumento do nível sérico dos hormônios livres *in vitro*, mantendo normais o TSH e os hormônios totais, quando dosados de maneira indireta.

Não há, até o momento, situações comprovadas de aumento ou redução da afinidade dos hormônios com a TBG *in vivo* em situações fisiológicas/habituais. Parece que esse fenômeno pode ocorrer apenas com a albumina, com a transtirretina ou com a TBG *in vitro*, em caso de uso dos medicamentos citados anteriormente. Além desses medicamentos, sabe-se que vários outros podem influenciar a síntese e secreção dos hormônios tireoidianos de diversas maneiras, conforme explicado adiante:

- Causam redução do transporte de iodo pelo NIS: lítio, ânions monovalentes tionamidas
- Causam redução da síntese dos hormônios tireoidianos: sulfonilureias, sulfonamidas cetoconazol, tionamidas
- Causam redução na secreção dos hormônios tireoidianos: iodo, corticoide, heparina furosemida, lítio, sulfonilureias
- Causam redução na secreção do TSH: dopamina, dobutamina, corticoterapia prolongada, T3 e T4, interferona-alfa, interferona-beta, IL-1, anticorpos monoclonais (rituximabe, anti-CD20).

Ação dos hormônios tireoidianos

A fração livre de T3, que corresponde a aproximadamente 0,5% do total de T3 sérica,

é a forma de hormônio tireoidiano que realmente entra nas células e se liga aos receptores nucleares para exercer seus efeitos. Existem três tipos de receptores nucleares de hormônios tireoidianos, que variam conforme o tecido em que estão presentes. Há dois genes codificadores das subunidades destes receptores: *THRA* e *THRB*. Estes dois genes vão codificar três tipos de receptores nucleares:

- TR alfa1: presente nos sistemas nervoso, cardiovascular e musculoesquelético. Responsável pelos efeitos cardiovasculares dos hormônios tireoidianos (aumento do inotropismo e cronotropismo, aumento de receptores beta-adrenérgicos, redução dos receptores alfa-adrenérgicos) e da regulação do metabolismo energético
- TR beta1: presente em fígado e rim
- TR beta2: presente em hipófise e hipotálamo

Métodos de dosagem dos hormônios tireoidianos

Hormônio tireoestimulante

A maioria dos ensaios para dosagem do TSH utiliza um método de medida baseado em um modelo "sanduíche", no qual há um anticorpo de captura, que fica em uma superfície sólida e que se liga a um dos epítopos do TSH, e um anticorpo de leitura, que fica no meio líquido e se liga ao outro epítopo do TSH. O anticorpo de leitura emite fluorescência para marcar onde o TSH está ligado. Depois que se lava o meio, o TSH que ficou preso no meio sólido entre os dois anticorpos é sinalizado. Geralmente os resultados são confiáveis e raramente ocorrem falso-positivos ou falso-negativos.

Algumas situações, como presença de anticorpos heterófilos ou outros agentes que possam se ligar ao TSH, impedindo que ele se ligue aos anticorpos de captura ou de leitura, ou presença de anticorpos heterófilos que se ligam aos próprios anticorpos do ensaio, bloqueando a interação com o TSH, podem causar um falso-negativo, se impedirem que o TSH seja lido, ou até um falso-positivo, se a molécula mimetizar um TSH. O fator reumatoide é um exemplo de anticorpo que pode causar esse efeito.

Para resolver esse problema, nas situações clínicas em que o valor do TSH não é compatível com o quadro clínico do paciente, vale a pena dosar o TSH por outro ensaio, outro método diagnóstico (idealmente o método de diálise, que é o padrão-ouro) ou tentar diluir a amostra para saber se após a diluição a concentração detectada

foi condizente com o valor encontrado na primeira dosagem ou se realmente sugere a presença de algum interferente.

Existe também o macro-TSH que, à semelhança da macroprolactina, é uma molécula de TSH ligada a uma imunoglobulina, que faz com que a molécula perca sua atividade biológica, mas continue sendo dosada e, portanto, o nível de TSH fica elevado, mas sem atividade e nem significado biológico. Para se confirmar a presença do macro-TSH, deve-se fazer a precipitação com polietilenoglicol – PEG (cuja recuperação deve baixar, muitas vezes vindo < 4%, confirmando que se trata de macro-TSH) ou a análise da cromatografia em gel de filtração, que mostrará um pico monoclonal de alguma proteína que esteja se ligando ao TSH, da mesma maneira que se faz com a pesquisa de macroprolactina.

Ainda, pode haver na dosagem do TSH o efeito gancho em casos de TSH muito elevados, semelhante ao que pode acontecer em casos de prolactina muito elevada. O efeito gancho ocorre quando a concentração de TSH é muitíssimo elevada. Neste caso, os anticorpos de captura, que ficam na fase sólida, se ligam todos a moléculas de TSH, e ficam rapidamente saturados. No entanto, como o TSH é muito alto, sobram muitas moléculas dissolvidas no meio líquido ligadas aos anticorpos de leitura, que ficam na fase líquida. Desta forma, quando o meio é lavado, jogam-se fora todos os anticorpos de leitura que estavam ligados a moléculas de TSH no meio líquido, e muitas moléculas de TSH que ficaram ligadas aos anticorpos de captura no meio sólido não conseguiram se ligar aos anticorpos de leitura, formando poucos "sanduíches", que serão as moléculas realmente lidas pela leitora óptica. Assim, a dosagem de TSH aparece com valores muito abaixo dos valores reais. A diluição da amostra corrigirá esse problema e confirmará esse resultado.

Geralmente, valores de TSH entre 5 e 10 mUIℓ e entre 0,5 e 0,03 mUI/ℓ devem ser repetidos e confirmados, pois podem normalizar em uma próxima dosagem. Já valores > 10 mUI/ℓ ou < 0,03 mUI/ℓ são bastante confiáveis e raramente mudarão na próxima medida espontaneamente. Por isso, para casos de hipotireoidismo subclínico e hipertireoidismo subclínico, recomenda-se sempre repetir e confirmar a dosagem do TSH antes de considerar o início de um tratamento.

T4 livre e T3 livre

São moléculas de difícil mensuração pelo seu tamanho muito pequeno e pela sua

concentração muito baixa no sangue. Na maioria dos laboratórios empregam-se métodos indiretos de mensuração dos hormônios livres, o que pode causar muitos falsos aumentos ou falsas reduções, nos casos em que houver alterações qualitativas ou quantitativas nas proteínas de ligação desses hormônios, uma vez que esses métodos de mensuração indireta são desenvolvidos considerando-se o valor total de hormônio no sangue, o valor das proteínas de ligação e, ainda, que a capacidade de ligação dos hormônios às proteínas de ligação está dentro da normalidade.

Nos métodos indiretos, como os ensaios imunoenzimáticos (ELISA), utiliza-se uma placa com anticorpo de captura. Mistura-se no mesmo recipiente o soro do paciente e outra molécula conhecida que também compete com a T4 livre do paciente pelos locais do anticorpo de captura. Essa molécula conhecida pode ser lida pela leitora óptica, de modo que quanto mais ela se liga à fase sólida do anticorpo de captura, considera-se que a concentração da T4 livre seja menor, conforme um gráfico que correlaciona a intensidade da leitura óptica inversamente à concentração de T4 livre. No entanto, para fazer essa correlação, aceita-se que a capacidade de ligação da tiroxina às suas proteínas de ligação está normal. Nos casos em que a capacidade de ligação está muito alta, como na hipertiroxinemia disalbuminêmica familiar, o resultado será o falso aumento de T4 livre. Em situações como na deficiência de TBG, o resultado será o falso aumento de T4 livre, pois já que há falta de TBG, a T4 está mais disponível para se ligar ao anticorpo de captura. No aumento de TBG, há uma falsa redução de T4 livre (p. ex., na gravidez). No entanto, caso sejam dosadas diretamente pelo método de diálise (padrão-ouro), então será verificado que na verdade as frações livres não mudam nas alterações de proteínas ligadoras, mas apenas as frações totais desses hormônios.

O método ideal padrão-ouro para medida dos hormônios tireoidianos livres seria o método direto, no qual se faz um radioimunoensaio pós-diálise, com a mensuração de T4 livre só depois que já se retirou a T4 total da amostra, de modo que a capacidade de ligação da T4 às suas proteínas transportadoras não influencia na dosagem de T4 livre. No entanto, esse método é muito pouco disponível na prática. Uma segunda opção seria a dosagem dos hormônios livres pelo método *two step*, que, apesar de não ser o padrão-ouro, tem menos interferentes do que os métodos *one step*.

Fatores que interferem na dosagem dos hormônios tireoidianos na sua fração livre

Heparina (fracionada e não fracionada). Causa aumento de ácidos graxos livres (AGL) pela sua ação ativadora da lipoproteína lipase do endotélio. Os AGLdesviam os hormônios tireoidianos da sua ligação com a albumina, de forma que aumentam falsamente a T3 e T4 livres *in vitro*. Esse efeito é ainda maior, caso se demore muito para analisar a amostra. Uma maneira de "driblar" esse efeito seria medir os hormônios nas suas frações totais e não livres, ou então medir antes da administração da heparina.

AAS, AINES, furosemida, diazepam, mitotane, fenitoína e sulfonilureia Competem e deslocam a T4 da proteína de ligação, quando utilizados em doses muito altas.

Anticorpos. Aqueles que possam se ligar à T4 livre ou ao substrato que compete com a T4 livre pelo anticorpo de captura durante o ensaio para medida de T4L (anticorpos heterófilos).

Situações em que há mudança na capacidade de ligação da tiroxina. Aumento ou diminuição das proteínas de ligação ou da afinidade do hormônio pelas proteínas de ligação.

Interpretação de resultados na avaliação das provas de função tireoidiana

■ Aumento de T3 e T4 totais e/ou livres com TSH normal ou alto

Aumento da quantidade ou da afinidade das proteínas de ligação aos hormônios tireoidianos. Sempre dosar novamente a fração livre dos hormônios por um método de diálise ou algum método de dosagem direta para se obter o valor real dos hormônios livres. Neste caso, ocorrerá TSH normal com hormônios T3 e T4 totais altos e hormônios livres normais ou altos, se dosados por métodos indiretos.

Paciente em uso de levotiroxina que tomou o comprimido logo antes da coleta de sangue. Ocorrerá aumento da dosagem de T4L, que acabou de ser tomado, então é dosado quando está fazendo pico sérico. Portanto, para todos os pacientes em

uso de levotiroxina, deve-se orientar, no dia da coleta de exame de sangue, que tomem a medicação logo após a coleta.

Fármacos que inibem a deiodinase tipo 1 e reduzem a conversão de T4 em T3. Amiodarona, propranolol, propiltiouracil (PTU), contrastes iodados, podendo causar elevação de T4, com TSH normal e T3 normal ou baixa.

Síndrome do eutireóideo doente. Causa inibição da deiodinase 1 e ativação da deiodinase 3, reduzindo T3, aumentando T4 e rT3.

Resistência aos hormônios tireoidianos (RHT). É uma doença genética causada por mutação no gene THRB, de modo que os hormônios tireoidianos passam a ter muito pouca afinidade pelos receptores TR beta. Cursa com elevação de T3 e T4 (total e livre) na vigência de TSH no limite superior da normalidade ou aumentado. O paciente pode ter bócio em 65% das vezes, devido ao hiperestímulo do tecido tireoidiano pelo TSH. Pode apresentar alguns sinais de hipertireoidismo devido à ação dos hormônios tireoidianos nos receptores alfa, pois a resistência ocorre geralmente apenas nos receptores beta. Como exemplo de sintomatologia causada pela ativação dos receptores alfa, há taquicardia, hiperatividade, transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), dificuldades de aprendizado, alterações emocionais, retardo mental distúrbios cognitivos. Como não ocorre ativação dos receptores beta, não ocorre elevação de ferritina nem da globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG), nem inibição da secreção hipofisária de TSH.

Há diversos fenótipos diferentes para essa doença, dependendo de quais tecidos estão com o receptor mutado e quais não estão. O paciente pode apresentar desde um quadro clínico bem sintomático, caso tenha praticamente só o receptor hipofisário resistente e os demais receptores do corpo normofuncionantes, até um quadro clínico bem frustro e praticamente assintomático, caso tenha resistência em praticamente todos os receptores beta do organismo. A RHT pode ser diferenciada bioquimicamente do TSHoma pela dosagem da subunidade alfa, que costuma estar elevada no TSHoma, e normal na RHT. Além disso, a ressonância magnética (RM) de hipófise na RHT é normal, e costuma mostrar o achado de um macroadenoma hipofisário nos pacientes com TSHoma.

O paciente com RHT geralmente tem história familiar positiva para essa condição, uma vez que é uma doença genética de herança autossômica dominante (75% das vezes

herdada, 25% das vezes com mutação *de novo*), causada por mutação no gene *THRB*, que inclusive pode ser analisado geneticamente. No entanto, 15% das vezes não se encontra mutação nesse gene, de modo que a ausência da mutação não exclui definitivamente essa condição.

Adenoma hipofisário produtor de TSH (TSHoma). Doença muito rara, com prevalência de 1:1 milhão de pessoas. Cursa com elevação de T3 e T4 (total e livre) na vigência de TSH limite superior ou aumentado. O paciente tem sintomas compatíveis com hipertireoidismo, inclusive com aumento de ferritina e de globulina ligadora do hormônio sexual (SHBG), que são sinais sistêmicos da ação aumentada dos hormônios tireoidianos sobre o fígado, podendo também ter redução de colesterol e aumento de creatininofosfoquinase (CPK), e pode apresentar inclusive bócio, pelo aumento da estimulação do TSH.

A dosagem da subunidade alfa dos hormônios hipofisários está bastante aumentada, e a RM de hipófise geralmente mostra um macroadenoma hipofisário. No teste dinâmico com estímulo com TRH, ocorre em 80 a 90% das vezes um incremento de TSH baixo (menor que 150% do basal), uma vez que o adenoma hipofisário é autônomo e não responde ao estímulo exógeno. Já na resistência aos hormônios tireoidianos, geralmente há incremento exagerado após o estímulo com TRH. Há também protocolos de supressão do TSH com T3, que é administrada em doses crescentes de 50, 100 e 150 µg/dia, e com repetição do teste com TRH na vigência de cada dose de supressão com T3. Na resistência aos hormônios tireoidianos, o incremento de TSH após o estímulo com TRH é progressivamente menor a cada aumento da dose de T3, enquanto no adenoma produtor de TSH, o incremento é sempre o mesmo e não muda com a supressão, uma vez que a produção é autônoma e não depende de *feedback*. A doença é esporádica e não há história familiar.

O tratamento é cirúrgico (cirurgia hipofisária), mas também pode haver grande melhora com uso de octreotida (análogo da somatostatina, que inibe a produção hipofisária de TSH).

Fármacos que aumentam a T4 livre por desviarem da sua ligação com proteínas ligadoras. AAS, AINES, heparina, furosemida, diazepam, mitotane fenitoína. Causam TSH normal, T4 livre alto e hormônios totais normais.

Tireoidite fase inicial. Podendo cursar com hormônios T3 e T4 totais e livres altos, mas em vigência de TSH ainda normal (na primeira fase da tireoidite).

Outros. Erro laboratorial e doença psiquiátrica aguda.

Redução de T4 total e/ou livre com TSH normal ou baixo

- Hipotireoidismo central: causa redução dos hormônios T3 e T4 totais e livres com TSH normal ou baixo
- Síndrome do eutireóideo doente: para proteger o organismo do gasto energético exacerbado em situações em que o paciente esteja muito doente, ocorre uma reação protetora do organismo de reduzir o TSH e os hormônios tireoidianos T3 e T4 para reduzir o gasto energético metabólico, mimetizando um hipotireoidismo central. Leia mais no Capítulo 63, sobre síndrome do eutireóideo doente
- Uso de T3: pode causar queda de TSH, com T4 baixa e T3 alta
- Tireoidite: na fase de virada da tireotoxicose para hipotireoidismo, quando o TSH ainda está baixo pela supressão dos hormônios que estavam elevados anteriormente, mas os hormônios T3 e T4 já começam a diminuir.

Redução de T3 e T4 totais e/ou livres com TSH alto

Hipotireoidismo primário.

Aumento de T3 e T4 totais e/ou livres com TSH baixo

Hipertireoidismo clínico.

T3 e T4 totais e/ou livres normais com TSH baixo

- Hipertireoidismo subclínico
- Tratamento de hipertireoidismo, quando ainda não deu tempo do TSH voltar ao normal, pois pode ficar suprimido ainda por alguns meses após o tratamento
- Tireoidite
- Fármacos que reduzem secreção de TSH (corticoide e dopamina).

T3 e T4 totais e/ou livres normais com TSH elevado

- Hipotireoidismo subclínico
- Paciente que mostra má adesão ao tratamento de hipotireoidismo: fica, portanto, com

TSH elevado, mas no dia do exame toma a levotiroxina antes da coleta, então a dosagem de T4 fica normal

- Disabsorção de levotiroxina intermitente
- Fase de recuperação de tireoidite
- Fase de recuperação de eutireóideo doente
- Resistência aos hormônios tireoidianos: pode cursar com aumento de TSH e dos hormônios T3 e T4 ou, às vezes, com apenas aumento de TSH, e ainda, às vezes apenas com aumento de T3 e T4
- Insuficiência adrenal: a falta de glicocorticoides causa aumento de TSH
- Interferência dos ensaios
- Fármacos que inibem a deiodinase: amiodarona, lítio, propranolol, iodeto de potáss e contrastes iodados.

Sugestões de leitura

Bernal J. Thyroid hormone resistance syndromes. *Endocrinol Nutr.* 2011;58(4):185-96.

Gurnell M et al. What should be done when thyroid function tests do not make sense? *Clinical Endocrinology.* 2011;74:673-8.

Melmed S et al. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. In: Melmed S Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM *Williams textbook of endocrinology.* 12.ed. Philadelphia: Saunders, 2011.

Refetoff S. Syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone: genetic defects in hormone receptors, cel transporters and deiodination. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2007;21(2):277-305.

Ross DS. Thyroid hormone synthesis and physiology. *UptoDate.* 2014.

Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) *Doenças da tireoide: utilização dos testes diagnósticos.* Projeto Diretrizes. 2004.

Vilar L. *Endocrinologia clínica.* 4. ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2009. Interpretação dos testes de funçã tireoidiana.

57

Ultrassonografia de Tireoide

Critérios de normalidade da ultrassonografia de tireoide

Os critérios de normalidade da ultrassonografia (USG) de tireoide são:

- Volume tireoidiano de aproximadamente 6 a 12 cm^3 na mulher, podendo chegar a 20 cm^3 no homem. Na verdade, cada ultrassonografista colocará no laudo do seu exame qual é o valor de referência do volume tireoidiano para as medidas habitualmente feitas com aquele aparelho, podendo esse valor mudar um pouco de um aparelho para o outro. Ao analisar a imagem, deve-se sempre comparar o diâmetro de cada lobo com o diâmetro da traqueia, que deve ser maior que o de cada lobo isoladamente
- Ecogenicidade normal: a tireoide deve ser hiperecoica em relação à musculatura pré tireoidiana, que é sempre um pouco mais hipoecogênica na imagem. O que dá ecogenicidade à tireoide é a quantidade de coloide presente na glândula. Glândulas mais ricas em coloide são mais hiperecogênicas. Quando a glândula está muito infiltrada por células inflamatórias, como nas tireoidites, ela fica mais hipoecogênica
- Bordas regulares
- Homogênea
- Sem nódulos
- Vascularização pequena ao doppler.

Achados ultrassonográficos na doença de Graves

Os achados ultrassonográficos comumente encontrados na doença de Graves são:

- Volume tireoidiano aumentado difusamente: o cálculo do volume é importante fator

prognóstico no tratamento e também para cálculo de dose de radioiodo, caso se opte por este tipo de tratamento para o paciente

- Parênquima hipoecogênico: pela alta celularidade decorrente do infiltrado linfocitár
- Bordas regulares ou não
- Parênquima heterogêneo: pode ter áreas mais hipoecogênicas que outras, já que a inflamação na glândula não ocorre de maneira homogênea por toda a glândula
- Sem nódulos
- Vascularização exuberante (tempestade tireoidiana), com aumento de velocidade do pico de fluxo sistólico da artéria tireoidiana inferior (ATI). O valor de referência da normalidade da velocidade de fluxo sistólico na ATI é 15 a 20 cm/s; na doença de Graves, esta velocidade é > 50 cm/s.

Achados ultrassonográficos na tireoidite de Hashimoto

Os achados ultrassonográficos comumente encontrados na tireoidite de Hashimoto são:

- Bócio firme, levemente endurecido como borracha, simétrico e indolor. A maioria te bócio (aumento de volume tireoidiano), mas 10% pode ter redução volumétrica da glândula, em estágios mais avançados da doença
- Parênquima hipoecogênico: pela alta celularidade decorrente do infiltrado linfocitár Pode ter traves hiperecogênicas (fibrose)
- Heterogênea, áreas mais e menos hipoecoicas. Às vezes o infiltrado inflamatório é tã intenso que fica bem preto, parecendo cisto; outras vezes parece vários cistos ou pseudonódulos conglomerados de limites mal delimitados, e a punção mostra apenas folículos linfocitários
- Contornos lobulados
- Vascularização: pode estar aumentada na fase mais aguda, inflamada, mas com velocidade de pico sistólico de artéria tireoidiana inferior normal. Já na fase crônica, mais destrutiva, a vascularização fica normal ou baixa.

Achados ultrassonográficos na tireoidite subaguda dolorosa de DeQuervain

Os achados ultrassonográficos comumente encontrados na tireoidite subaguda dolorosa de DeQuervain:

- Volume tireoidiano aumentado difuso, tireoide dolorosa
- Tireoide hipoecogênica (inflamada) focal ou difusa, parecendo uma nuvem preta
- Vascularização aumentada.

Achados ultrassonográficos na tireoidite aguda supurativa

Os achados ultrassonográficos na tireoidite aguda supurativa são:

- Glândula heterogênea
- Área focal dolorosa hipoecogênica, correspondente ao abscesso tireoidiano.

Avaliação ultrassonográfica dos nódulos tireoidianos

■ Características de nódulo tireoidiano suspeito

As características de um nódulo tireoidiano suspeito são:

- Hipoecogenicidade: indica que o nódulo é muito celular, pois o que lhe dá ecogenicidade é principalmente a quantidade de material coloide. Portanto, nódulos muito hipoecogênicos costumam ser muito celulares e com menor quantidade de material coloide, por isso se tornam mais suspeitos
- Microcalcificações: são muito sugestivas de carcinoma papilífero, pois corresponde aos corpos psamomatosos da histologia. No entanto, deve-se lembrar de que o coloide espesso pode parecer uma calcificação à USG, mas geralmente ele faz uma imagem de rabo de cometa branco atrás do coloide espesso, enquanto as reais microcalcificações fazem imagem de sombra acústica preta posterior
- Contornos mal limitados e limites indefinidos
- Diâmetro anteroposterior maior que o transverso, ou seja, um nódulo que cresce mai em profundidade do que em largura é mais suspeito
- Vascularização predominantemente central (Chammas $\geq$ 4). Visto apenas nas USG feitas com Doppler. A Classificação de Chammas para a vascularização dos nódulos de tireoide é:

- Chammas 1: sem vascularização
    - Chammas 2: apenas periférica
    - Chammas 3: periférica > central
    - Chammas 4: central > periférica
    - Chammas 5: apenas central
- Índice de resistência (IR) do nódulo elevado > 0,77. O IR é um índice calculado baseado na velocidade de fluxo sanguíneo no nódulo nas fases sistólica e diastólica. Portanto, para seu cálculo é necessário que tenha sido feito USG com doppler. O valor do IR já vem calculado pelo próprio ultrassonografista. Quanto mais celular for o nódulo, maior será a resistência para a chegada de sangue durante a diástole, por isso o pico diastólico será menor, e consequentemente o IR será elevado. Por isso, o IR elevado significa um nódulo com muita resistência à chegada diastólica do sangue, o que sugere ser um nódulo densamente celular e, portanto, mais suspeito:

  Cálculo do IR: (pico sistólico – pico diastólico)/pico diastólico

- Presença de linfonodo suspeito: arredondado/globoso, heterogêneo, com contornos mal definidos e diâmetro anteroposterior/superoinferior < 1,5; sem hilo hiperecogênico central, com microcalcificações, > 7 a 8 mm de diâmetro transversal ou formando conglomerados, com áreas de necrose/liquefação/degeneração cística, assimétrico, com vascularização periférica e IR > 0,8. Observa-se que a vascularização suspeita em um nódulo tireoidiano é a vascularização central, mas no linfonodo ocorre o contrário, sendo suspeita no linfonodo a vascularização periférica.

A presença de um halo hipoecogênico circundando o nódulo tireoidiano é um bom sinal de que o nódulo foi de crescimento lento. No entanto, a ausência do halo não é um fator de prognóstico ruim (é um fator neutro).

Classificação ultrassonográfica dos nódulos de tireoide

A classificação ultrassonográfica dos nódulos de tireoide é:

- Grau 1: benigno (frequência de malignidade de 0%):
    - Cisto puro simples, sem indicação de punção

- Grau 2: benigno (frequência de malignidade de 3,6%):
  - Nódulo misto espongiforme
  - Múltiplos nódulos sólidos isoecogênicos ou hiperecogênicos, com ou sem calcificações grosseiras
- Grau 3: indeterminado (frequência de malignidade 50%):
  - A:
    - Nódulo único sólido isoecogênico
    - Cisto com crescimento de componente sólido em sua parede
    - Nódulo sólido com área líquida central
  - B: nódulo único sólido hipoecogênico
- Grau 4: suspeito para câncer papilífero (frequência de malignidade de 94,3%):
  - Nódulo sólido, hipoecogênico, irregular, com microcalcificações e vascularizaç central.

Níveis dos linfonodos cervicais avaliados na ultrassonografia de tireoide

Os níveis dos linfonodos cervicais avaliados na ultrassonografia de tireoide (Figura 57.1) são:

- Nível 1: entre osso hioide e músculo milo-hioide (submentoniano)
- Nível 2: entre a base do crânio e a borda inferior do hioide até a bifurcação carotíde
- Nível 3: à frente do músculo esternocleidomastóideo (ECM), abaixo da bifurcaçã carotídea até o istmo da tireoide
- Nível 4: à frente do ECM, abaixo do istmo da tireoide
- Nível 5: atrás do ECM, lateral aos vasos do pescoço
- Nível 6: pré-traqueal, entre as carótidas comuns
- Nível 7: abaixo do manúbrio esternal.

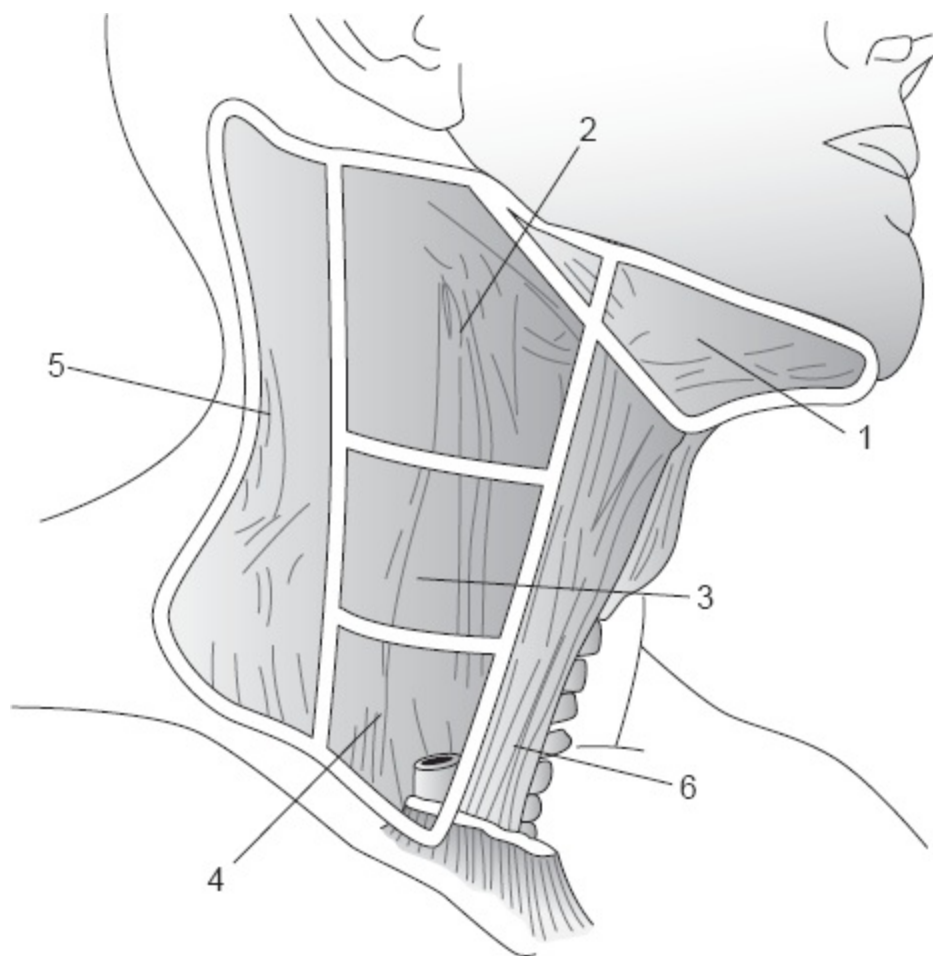



Figura 57.1 Anatomia dos linfonodos cervicais.

Sugestões de leitura

Blum M. Overview of the clinical utility of ultrasonography in thyroid disease. *UpToDate.* 2014

Bonavita JA, Mayo J, Babb J et al. Pattern recognition of benign nodules at ultrasound of the thyroid: which nodule can be left alone? *Am J Roentgenol.* 2009;193:207.

Brander A, Viikinkoski P, Tuuhea J, Voutilainen L, Kivisaari L. Clinical versus ultrasound examination of the thyroi gland in common clinical practice. *J Clin Ultrasound.* 1992;20:37-42

Cappelli C, Castellano M, Pirola I et al. The predictive value of ultrasound findings in the management of thyroi nodules. *QJM.* 2007;100:29.

De Camargo RYA, Tomimori EK. Diagnóstico dos nódulos tireóideos baseado na avaliação ultra-sonográfica e citológica combinada. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia.* 1998;42(4).

Müller HW, Schroder S, Schneider C, Seifert G. Sonographic tissue characterisation in thyroid gland diagnosis. A correlation between sonography and histology. *Klin Wochenschr.* 1985;63:706-10.

Yamashiro I et al. Achados ultra-sonográficos na tireoidite. *Radiol Bras.* 2007;40(2).

Yamashiro I, Saito OC, Chammas MC, Cerri GG. Ultrasound findings in thyroiditis*Radiologia Brasileira.*

2007;40(2).

58

Medicina Nuclear Aplicada às Doenças Tireoidianas

Introdução

A medicina nuclear se utiliza de substâncias radioativas para diagnosticar e tratar alguns tipos específicos de doenças. Uma vez administradas no paciente (vias oral, intravenosa, subcutânea ou inalatória), as substâncias radioativas irão se acumular em determinados tipos específicos de tecidos, de acordo com as características da substância administrada e do tecido do paciente. Dessa forma, podem-se fazer exames de imagem para detectar onde estão sendo captados os radioisótopos, uma vez que estes emitem radiação que pode ser captada por uma gama câmara. Cada tipo de elemento emite preferencialmente algum tipo específico de radiação (leia a seguir sobre as radiações alfa, beta e gama).

No âmbito da endocrinologia, a medicina nuclear é especialmente útil no que diz respeito às tireoidopatias. Ela pode nos ajudar tanto em nível diagnóstico, como na cintilografia de tireoide, na cintilografia de paratireoides, na pesquisa de corpo inteiro, em PET-FDG, tomografia por emissão de pósitrons-fluorodesoxiglicose, quanto em nível terapêutico, no tratamento do hipertireoidismo com radioiodo (RAI) e nas doses ablativas e terapêuticas de RAI para tratamento de carcinoma diferenciado de tireoide.

Tipos de radiação

Alfa. É uma radiação com alto potencial ionizante (penetra no organismo e causa grande destruição nos tecidos ao redor) e com baixo potencial lambda, que é a capacidade de emitir radiação que pode ser captada à distância em um exame diagnóstico, por exemplo, em uma gama câmara. Um exemplo de elemento químico que

é rico em radiação alfa é o radônio. Por serem elementos causadores de grande destruição tecidual e com baixa captação em exames de imagem, os elementos que emitem prioritariamente radiação alfa não costumam ser utilizados na medicina nuclear.

Beta. É uma radiação com moderado potencial ionizante. Portanto, tem a capacidade de penetrar nos tecidos em volta, ionizá-los e causar uma destruição moderada e controlada dos tecidos circundantes, não tão intensa como ocorre com a radiação alfa. Por isso, elementos que emitem esse tipo de radiação podem ser usados como potencial terapêutico, como é o caso do I^{131} (iodo-131), utilizado para tratamento de hipertireoidismo e para destruir tecido tireoidiano remanescente em tratamento de carcinoma diferenciado de tireoide. A radiação beta tem também um moderado potencial lambda, podendo, por isso, ser utilizada para exames diagnósticos, pois pode ser captada por uma gama câmara e formar uma imagem. Esta imagem não é tão nítida como com outros elementos que têm um potencial lambda ainda maior, como o I^{123}.

Gama. É um tipo de radiação com poder ionizante muito baixo (quase não atua nos tecidos circundantes), mas tem um alto potencial lambda, sendo muito bem captada à distância, formando uma imagem muito boa e nítida na gama câmara. Os elementos com maior radiação gama são os mais utilizados para exames diagnósticos, sem fins terapêuticos. São exemplos: I^{123}, tecnécio (Tc) e índio.

Traçadores utilizados em medicina nuclear

Abaixo estão descritos alguns traçadores utilizados em medicina nuclear:

- Flúor (utilizado na PET para marcar a glicose): meia-vida muito curta, de 2 h
- Tc: um dos marcadores mais utilizados em medicina nuclear. Administrado por via intravenosa. Tem meia-vida de 6 h. Emite grande quantidade de radiação gama, que consegue atravessar os tecidos e ser captada pela gama câmara, e quase nada de alfa e beta. O Tc é captado pela tireoide pelo receptor NIS (cotransportador sódio/iodeto). Pode ser utilizado como único marcador em exames, como a cintilografia de tireoide, ou marcando sestamibi (que é uma substância, metoxi-isobutilisonitrila, que entra na mitocôndria das paratireoides hiperativas) na cintilografia de paratireoides
- Iodo: também é captado fisiologicamente pela tireoide pelo receptor NIS. Tem meia

vida longa, de 7 a 8 dias, e características de radioatividade diferentes se for I^{123} (mais radiação gama) ou I^{131} (mais radiação beta). Administrado por via oral (líquido ou comprimido)

- Índio: utilizado para marcar o octreotida para fazer octreoscan. Também emite muita radiação gama.

Exames complementares e tratamentos de tireoide que utilizam a medicina nuclear

■ Cintilografia de tireoide

A cintilografia de tireoide pode ser realizada utilizando-se alguns tipos de traçadores possíveis, como Tc-99, I^{131}, I^{123}, I^{125}.

O Tc é um marcador captado pela tireoide pelo NIS (o mesmo receptor que capta iodo). É um marcador barato, com meia-vida curta, de 6 h, e emite grande parte de radiação gama, que é mais bem captada pela gama câmara para formar a imagem. Emite bem pouca radiação alfa e beta. Por isso, a cintilografia realizada com o Tc consegue mostrar a melhor imagem de tireoide, com maior resolução e menos borrada, e por isso é o marcador atualmente mais utilizado nesse tipo de exame para a aquisição da imagem. No entanto, como sua meia-vida é curta (6 h), o Tc é usado apenas para formar a imagem da cintilografia. Para calcular a captação tireoidiana do traçador, utiliza-se pequena quantidade de iodo, pois a meia-vida do iodo é longa (7 dias), o que permite seu uso para o cálculo da captação não só de 2 h, mas também de 24 h. Dessa maneira, geralmente na cintilografia de tireoide, a imagem é feita com Tc, e a captação, com iodo.

O I^{123} emite maior parte de radiação gama e quase nada de beta, por isso também pode ser utilizado em dose suficiente para permitir formação da imagem tireoidiana e cálculo de captação em 2 e 24 h na cintilografia de tireoide, no entanto o I^{123} é caro e, por isso, acaba sendo substituído pelo Tc.

O I^{131}, por emitir grande quantidade de radiação beta além da gama, não pode ser utilizado em doses suficientes para a aquisição de uma boa imagem, pois nessas doses ele ioniza e destrói os tecidos circundantes. Portanto, esse marcador é utilizado atualmente apenas em doses bem pequenas para cálculo de captação, quando a imagem

da cintilografia é realizada com Tc. Além disto, o I^{131} é bastante utilizado na radioiodoterapia (RIT), quando a destruição do tecido tireoidiano faz parte dc planejamento terapêutico. A imagem com I^{131} é muito ruim e borrada.

Idealmente, a cintilografia de tireoide deve ser feita com o mínimo possível de contaminação por iodo, para evitar o *stunning* da glândula, que é a redução da captação do RAI. Para evitar esse*stunning*, deve-se orientar o paciente a não fazer exames contrastados, evitar antissépticos, cosméticos, amiodarona ou medicamentos iodados idealmente nos últimos 3 meses antes da cintilografia (mas na prática se aceita fazer o exame se já tiver mais de 1 mês sem uso), e evitar excesso de iodo na sua alimentação nos 14 dias que antecedem a data do exame. Ver adiante neste capítulo a descrição de uma dieta pobre em iodo. Medicamentos como levotiroxina devem ser suspensos idealmente 3 semanas antes do exame, e drogas antitireodianas devem ser suspensas pelo menos 7 dias antes do exame. Este exame é contraindicado no caso de mulheres gestantes. Mulheres amamentando devem suspender o aleitamento por 48 h após a realização do exame. Alguns médicos não acham necessária a dieta pobre em iodo para exames puramente diagnósticos como a cintilografia, e orientam dieta sem iodo apenas para pacientes que vão realizar dose maior de iodo com finalidade terapêutica, como na RIT.

Depois de ter feito o preparo adequado (dieta pobre em iodo por 2 semanas na ausência de exames contrastados, amiodarona, antissépticos, cosméticos iodados pelo menos no último mês), o paciente deve fazer um jejum mínimo de 4 h para o exame. Ao chegar à clínica, recebe o iodo por via oral e, depois de 2 h, faz o cálculo da primeira captação tireoidiana do iodo recebido. O paciente fica cerca de 2 min à frente da gama câmara, que é a máquina que irá quantificar a captação do iodo pela tireoide. Depois desta primeira aferição de captação, o paciente é liberado para casa, devendo retornar no dia seguinte à clínica para fazer a captação de 24 h do iodo e a imagem da glândula após a injeção de Tc intravenoso.

Os valores de referência para a captação tireoidiana do iodo variam, conforme o centro de medicina nuclear e o tipo de iodo administrado, mas geralmente consideram-se normais valores em torno de:

- Captação de 2 h: 3 a 12%
- Captação de 24 h: 8 a 35%.

A captação normal da glândula tireoide é semelhante à das glândulas salivares submandibulares. Se a captação tireoidiana for maior, então se classifica a tireoide como hipercaptante; se for menor, é considerada hipocaptante.

Nos casos em que a cintilografia é feita para cálculo de dose de I^{131} para tratamento de hipertireoidismo, o paciente deve ser orientado a suspender a tionamida em uso cerca de 7 a 14 dias antes do exame. Para cálculo da dose da RIT, avalia-se a porcentagem de captação da cintilografia e o volume da glândula na ultrassonografia. As doses calculadas para doença de Plummer e bócio multinodular tóxico (BMNT) costumam ser maiores que as calculadas para doença de Graves, uma vez que na doença de Graves a captação costuma ser maior e, portanto, as doses não precisam ser tão altas.

Depois de administrada a dose de RAI para tratamento de hipertireoidismo (geralmente doses de até 30 mCi), o paciente deve ficar 2 dias longe do trabalho e sem contato a menos de 1 m de distância principalmente de gestantes e lactantes. Orienta-se o paciente a dar descarga 2 a 3 vezes depois de usar o banheiro nos próximos 2 dias, e lavar as roupas e os pratos e talheres separados dos outros habitantes da casa. Depois de 2 dias da dose de iodo, o paciente pode voltar à vida, trabalho e dieta normais. Já nos casos de RIT com doses maiores para tratamento de câncer diferenciado de tireoide, os cuidados são mais intensos, conforme detalhado a seguir.

Radioiodoterapia para carcinoma diferenciado de tireoide

O tratamento com RIT no câncer diferenciado de tireoide geralmente tem três objetivos principais:

- Reduzir recorrência e mortalidade através da destruição de células cancerígenas macro ou microscópicas pelo RAI
- Permitir o uso da tireoglobulina como um marcador tumoral com maior especificidade já que o paciente teoricamente não deve ter mais tecido tireoidiano normal produtor de tireoglobulina
- Permitir a realização de uma pesquisa de corpo inteiro (PCI) após a dose de RAI com sensibilidade bem maior do que a PCI pré-dose, uma vez que a dose utilizada no tratamento é cerca de 100 vezes maior que a utilizada no diagnóstico. Portanto, a sensibilidade na captação será bem maior.

As células tireoidianas normais captam o RAI de forma mais eficiente que as tireoidianas cancerígenas, uma vez que estas últimas geralmente têm uma expressão muito menor de NIS, além de terem biofarmacodinâmica um pouco diferente das células tireoidianas normais. As células tireoidianas cancerígenas têm cerca de 1/100 a 1/1.000 do número de cotransportadores NIS, se comparadas às células tireoidianas normais, mostrando com isso a necessidade de essas células serem estimuladas ao máximo para essa captação. Além de captarem menos iodo do que os tireócitos normais, as células cancerígenas também acumulam menos iodo no seu intracelular, pois dispõem de menor quantidade de tireoperoxidase (TPO) e, portanto, menor capacidade de organificar o iodo. Por isso, a RIT para câncer diferenciado de tireoide deve ser sempre precedida de tireoidectomia total, caso contrário as células tireoidianas normais captarão todo o iodo radioativo em detrimento das células tireoidianas neoplásicas.

Metástases de tireoide possuem ainda menos receptores NIS, e por isso algumas pessoas consideram que não adianta estimular as metástases com TSH recombinante (Thyrogen®) antes da dose de RAI, mas que as metástases deveriam ser estimuladas sempre com TSH endógeno, uma vez que esse estímulo seria muito mais prolongado e potente do que o estímulo com Thyrogen® por apenas 2 dias consecutivos. No entanto, no Consenso Brasileiro de Nódulos e Carcinoma Diferenciado de Tireoide de junho de 2013 já considera o uso do Thyrogen® como método validado para estímulo de metástases para tratamento com RAI.

Por esse motivo, a atividade de iodo indicada para tratamento de metástases é sempre maior que a indicada para ablação de restos tireoidianos normais, uma vez que as metástases captam menos e deixam o iodo por menos tempo no intracelular.

Algumas medidas são adotadas para otimizar a dose de iodo administrada que é realmente absorvida pelas células de origem tireoidiana. Dentre estas medidas, destaca-se que se evite que haja iodo exógeno circulante que possa competir com o iodo radioativo que será administrado, estimulem-se as células tireoidianas a aumentar a captação de iodo pelo NIS (por meio do aumento do TSH, que é o hormônio ativador do NIS), e aumente-se a dose total de iodo radioativo ofertada. Nos casos de câncer de tireoide em que se programa fazer RIT com função ablativa ou terapêutica, recomenda-se fortemente que a tireoidectomia total tenha sido realizada previamente, pois, caso

tenha sido feita apenas uma lobectomia, o outro lobo tireoidiano restante captará a maioria do iodo radioativo ofertado, de modo a reduzir a captação do RAI pelas células cancerígenas e metástases ganglionares ou à distância. Portanto, sempre que possível, tenta-se retirar o máximo de tecido tireoidiano sadio antes de fazer a dose de RAI para tratamento do tecido tireoidiano doente.

Preparo para radioiodoterapia

Dieta pobre em iodo

Uma dieta normal tem cerca de 100 a 300 µg/dia de iodo, e geralmente não atrapalha a realização de exames diagnósticos de tireoide, como a cintilografia puramente diagnóstica. Por isso, muitos médicos não orientam dieta pobre em iodo antes de exames com função puramente diagnóstica. No entanto, quando o objetivo do iodo radioativo é fornecer uma dose ablativa ou terapêutica, sabe-se que uma dieta com < 50 µg/dia de iodo é capaz de aumentar em 2 vezes a quantidade de iodo radioativo absorvido pelos tumores, e por isso deve ser sempre indicada por um período de 14 dias antes da dose.

As substâncias mais ricas em iodo que devem ser radicalmente evitadas antes da RIT são os contrastes iodados, medicações iodadas (amiodarona, lugol, iodeto de potássio), frutos do mar, cosméticos (tinturas de cabelo e esmaltes, por exemplo) e antissépticos iodados, como polvidine e mercúrio.

Deve-se evitar idealmente nos 3 meses antes da RIT (ou, no mínimo, 1 mês antes):

- Contrastes radiológicos iodados
- Colposcopia
- Antissépticos iodados (polvidine, mercúrio, álcool iodado)
- Lugol, iodeto de potássio, polivitamínicos que contenham iodo
- Xaropes que contenham iodo
- Amiodarona.

Evitar 1 mês antes da RIT:

- Levotiroxina
- Esmaltes, xampu iodado, tintura de cabelo, bronzeador iodado

- Tratamento dentário com canal.

Não comer durante 14 dias antes da RIT:

- Sal iodado (pode comprar sal não iodado) ou qualquer comida muito salgada, como salgadinhos, enlatados, embutidos, alimentos industrializados, batata frita industrializada, carnes defumadas ou carne de sol, presunto, salsicha, bacon, cereais industrializados, frutas secas industrializadas, enlatadas ou em calda, pizza, pães industrializados, maionese, molho *shoyu*, azeitonas e cogumelos
- Laticínios: leite, queijo, iogurte, sorvetes, requeijão, tofu, leite de soja, chocolate
- Frutos do mar: peixes de águas salgadas, camarão, ostra, lula, polvo, algas. Também não tomar banho de mar ou ir à praia
- Gema de ovo e alimentos que levem a gema do ovo
- Chá e café
- Vegetais: repolho, couve-de-bruxelas, agrião
- Alimentos vermelhos (podem conter iodo).

Não tomar propiltiouracil (PTU) ou metimazol 7 a 14 dias antes da RIT. Algumas pessoas também orientam tomar hidroclorotiazida 3 dias antes da dose, pois esta medicação aumenta a iodúria.

Após 48 h da dose (tempo que a tireoide leva para captar o máximo de iodo que foi ofertado), pode-se reintroduzir a levotiroxina, a alimentação normal e medicamentos de uso habitual, sem restrições quanto à ingestão de iodo.

Estímulo com TSH endógeno × TSH recombinante (Thyrogen®)

Outra tática utilizada para aumentar a captação de iodo pelo tumor é promover o aumento do TSH, que pode ser feito de forma endógena, suspendendo a levotiroxina por 4 a 6 semanas antes da dose terapêutica, ou exógena, fazendo 0,9 mg de Thyrogen® por via intramuscular (IM) ao dia por 2 dias consecutivos imediatamente antes da dose de RIT.

A ampola do Thyrogen® tem 1,1 mg, mas deve-se utilizar apenas 0,9 mg, que é o que foi liberado pela Food and Drug Administration (FDA). Faz-se a diluição do pó da ampola para 1,2 mℓ (0,9 mg/mℓ) e administra-se 1 mℓ da medicação IM:

- D1: Thyrogen® 0,9 mg IM
- D2: Thyrogen® 0,9 mg IM
- D3: coleta de TSH (que deve estar > 30 mUIℓ), tireoglobulina estimulada e antitireoglobulina, depois faz a dose de iodo radioativo

O custo dos 2 dias de tratamento é cerca de 4 a 5 mil reais.

Possíveis efeitos colaterais do tratamento com Thyrogen® são cefaleia, vômitos, mal-estar e sensação gripal.

O uso do Thyrogen® é preferível no caso de pacientes idosos que não tenham reserva tireotrófica e não consigam aumentar o seu TSH para valores acima de 30 mUI/ℓ sozinhos, e para aqueles pacientes com contraindicação a ficarem hipotireóideos por 4 a 6 semanas, devido a alguma cardiopatia, por exemplo. Quando este não é o caso, prefere-se estímulo com TSH endógeno, que é mais potente que o TSH exógeno Mesmo nos exames diagnósticos, como a PCI, parece que a sensibilidade com o uso de Thyrogen® corresponde a apenas 80% da sensibilidade de quando se utiliza o TSH endógeno. A American Thyroid Association (ATA) recomenda que o Thyrogen® seja utilizado, se possível apenas para preparo para exames diagnósticos (como PCI estimulada) e para estímulo da tireoide para realização de dose ablativa de RIT, devendo ser evitado para uso de doses terapêuticas de RAI para tratamento de doença metastática, pela falta de experiência nessa situação. No entanto, o consenso brasileiro de 2013 já autoriza o uso de Thyrogen® para tratamento de doença metastática.

Alguns possíveis motivos para a maior absorção do iodo radioativo quando se utiliza TSH endógeno:

- Maior potência do TSH endógeno do que do Thyrogen®
- Menor excreção renal do iodo radioativo nos pacientes hipotireóideos, mantendo o iodo radioativo por mais tempo nos tecidos do paciente que suspendeu o uso da levotiroxina do que no paciente que recebeu dose de Thyrogen®
- Menor competição do iodo da levotiroxina com o iodo radioativo nos pacientes que suspenderam o uso da levotiroxina.

Sabe-se também que o lítio e um fármaco que reduz a eliminação do iodo, que permanece por mais tempo dentro da célula, com isso aumentando a ação do iodo radioativo. No entanto, seu uso atualmente não é recomendado como preparo para RIT,

tendo em vista que é um fármaco com dose tóxica muito próxima da dose terapêutica, e com risco de toxicidade razoável.

Toxicidade e dose máxima cumulativa de radioiodoterapia

O RAI se acumula não apenas nos tecidos de origem tireoidiana, mas também em diversos órgãos do paciente. O iodo, depois de ingerido, aparece no estômago, podendo causar vômitos e náuseas, principalmente nas primeiras 24 h. Geralmente se faz alguma profilaxia com antiemético uns 2 dias antes da RIT para evitar que o paciente vomite a dose do iodo radioativo ofertado. Depois, aparece no intestino. Pode-se prescrever algum laxante para promover uma rápida eliminação do iodo que não foi absorvido pelo trato gastrintestinal, para que esse iodo não fique retido nas fezes por muito tempo, irradiando os órgãos da pelve. O iodo que foi absorvido para a corrente sanguínea se acumula então principalmente na tireoide e em glândulas salivares e lacrimais. Posteriormente, é filtrado e se acumula nos rins (estimular ingestão de água para que esse acúmulo renal não dure muito tempo) e depois de cerca de 5 dias será metabolizado no fígado. A dose de iodo que não for rapidamente captada pela tireoide ficará na circulação e nos órgãos e, portanto, precisa ser rapidamente eliminada do corpo para não causar toxicidade e efeitos colaterais nesses locais.

Doses muito elevadas de RAI podem causar toxicidade como:

- Acúmulo do iodo radioativo em medula óssea, causando mielotoxicidade e citopenia em doses cumulativas muito altas. Citopenias transitórias são mais comuns, e as permanentes podem ocorrer, se em doses cumulativas muito altas. Risco de 28% de depressão medular, se houver doses cumulativas com > 1.000 mCi
- Risco de 2% de leucemias, em caso de doses cumulativas com > 1.000 mCi
- Risco de novas neoplasias primárias (risco relativo [RR] 1,19) em órgãos sólidos o não. O risco aumenta, se a dose cumulativa for > 500 a 600 mCi
- Acúmulo em gônadas, causando infertilidade, hipogonadismo hipergonadotrófico, menopausa e andropausa. Pode haver amenorreia transitória por até 10 meses em 25% das mulheres, e algumas podem evoluir para menopausa precoce, dependendo da sua reserva ovariana. Nos homens, também pode haver reduzida contagem de espermatozoides nos próximos meses, com normalização posterior. O hipogonadismo definitivo geralmente só acontece com doses cumulativas acima de

400 a 500 mCi. Para evitar comprometimento gonadal, deve-se beber bastante líquido após a RIT e evitar constipação intestinal com laxantes, se necessário. Para que o iodo radioativo não fique muito tempo retido no intestino nem na bexiga, que são próximos das gônadas

- Maior índice de abortamentos e de fetos com malformações em mulheres que engravidam em até 1 ano pós-RIT. Assim, as mulheres devem evitar ter filhos até 1 ano após a dose de RAI, enquanto os homens devem evitar ter filhos nos próximos 6 meses. O iodo radioativo pode causar destruição da tireoide fetal e, eventualmente, causar alguma outra malformação. Fato que, até o momento, ainda não foi comprovado
- Lactantes devem interromper a amamentação 6 semanas antes da RIT para evitar acúmulo de RAI nas mamas e, dessa forma, diminuir o risco de câncer de mama
- O acúmulo do RAI em glândulas salivares pode causar xerostomia, obstrução dos canais das glândulas salivares, sialoadenite, cáries e dificuldade em sentir o sabor dos alimentos. Deve-se orientar o paciente a chupar balas e chicletes que estimulem a produção de saliva depois de 48 h do RAI, período que o iodo começa a se acumular nas glândulas salivares
- Acúmulo em glândula lacrimais pode causar lacrimejamento contínuo (epífora) ou xeroftalmia, obstrução lacrimal e risco de infecção nos ductos lacrimais
- Náuseas, vômito, epigastralgia
- Pneumonite actínica, se houver grande captação pulmonar, em casos de muitas metástases pulmonares disseminadas. Deve-se fazer profilaxia com corticoides em casos de RIT em dose alta para metástases pulmonares importantes
- Edema cerebral ou de sistema nervoso central em casos de metástases para esses tecidos. Deve-se fazer também profilaxia (corticoides), nos casos de pacientes que recebem altas doses de iodo radioativo.

Cuidados após a radioiodoterapia

Pacientes que tomam o iodo em altas doses devem ficar isolados enquanto estiverem emitindo elevada radiação. Quando a dose dada for de até 30 mCi, como ocorre nas doses utilizadas habitualmente para tratamento de hipertireoidismo, o isolamento é desnecessário e os pacientes podem ir para casa após a dose, mas precisam seguir

diversas orientações.

Cuidados para pacientes que receberam dose de até 30 mCi de iodo radioativo

Nos 2 dias subsequentes, os pacientes devem ser orientados a evitar contato próximo com outras pessoas, a menos de 1 m de distância, principalmente com gestantes e crianças. Devem evitar sair muito de casa, não devem ir ao trabalho e nem a locais com grandes aglomerações, como cinemas, teatros, transporte público etc. Devem dormir sozinhos em um quarto e, de preferência, usar um banheiro diferente do resto das pessoas da casa. Devem sempre lavar bem as mãos após a utilização do banheiro. Não devem beijar ninguém, nem ter relações sexuais. Devem dar três descargas após a utilização do vaso sanitário, para que suas eliminações fisiológicas não fiquem contaminando o ambiente, pois nos primeiros 3 dias a maior parte do iodo será eliminada pela urina e pelas fezes. Se for usado papel higiênico ou a paciente estiver menstruada, o absorvente deve ser jogado no vaso sanitário e ser eliminado com duas a trêsdescargas, assim como o papel higiênico ou qualquer papel que contenha suas secreções. A escova de dentes deve ser isolada em um plástico ou em algum outro recipiente. Roupas, talheres, pratos e copos devem ser lavados separadamente do resto da casa pelos 2 a 3 dias subsequentes. Deve-se limpar o telefone com um pano úmido após a utilização. A paciente não deve emprestar maquiagens, batons etc. Os pacientes devem ter cuidado com secreções e eliminações fisiológicas. Devem beber bastante água. A paciente não deve amamentar por 6 meses, nem engravidar por 6 a 12 meses.

Cuidados para pacientes que receberam dose de mais de 30 mCi de iodo radioativo

O paciente que recebeu dose alta de iodo radioativo deve ficar em isolamento em quarto chumbado, e monitorado diariamente em seu quarto com um equipamento que mede a quantidade de radiação emitida pelo paciente. Quando esta radiação emitida já estiver abaixo do aceitável pelas agências regulatórias, que geralmente acontece depois de aproximadamente 48 h, o paciente recebe alta para casa com os mesmos cuidados anteriormente descritos, a serem tomados pelos próximos 2 a 3 dias.

■ Pesquisa de corpo inteiro

A PCI diagnóstica é uma imagem do corpo inteiro que se faz na gama câmara após 48 a 72 h da administração de doses pequenas de I^{131} que variam entre 0,5 e 2 mCi. Serve para avaliar se o iodo radioativo está sendo captado por algum tecido no corpo de localização extratireoidiana e patológica, o que seria sugestivo de doença metastática. O Tc nunca deve ser utilizado para PCI, pois apesar de ser um marcador muito bom para fazer imagem de cintilografia de tireoide, é muito ruim para detectar doença à distância, além de não ser útil para avaliar a captação de 24 h.

Os locais que fisiologicamente captam iodo são: tireoide, glândulas salivares e lacrimais, nariz, boca, parótidas, glândulas submandibulares, estômago, alças intestinais e bexiga. Após 7 dias da ingestão, o contraste se acumula no fígado, onde será metabolizado. O tórax nunca deve captar iodo. Se captar, certamente é patológico.

Geralmente a PCI é feita da seguinte maneira:

- Primeiro dia: o paciente comparece à clínica e recebe dose oral de I^{131} (iodo-131) para fazer captação cervical no dia seguinte
- Segundo dia: o paciente retorna à clínica e faz a captação cervical após 24 h da administração do I^{131}
- Terceiro dia: o paciente descansa
- Quarto dia: o paciente faz a imagem de corpo inteiro 72 h após a administração do iodo. Algumas clínicas fazem essa imagem 48 h após.

Já a PCI pós-dose terapêutica de iodo é realizada cerca de 5 a 7 dias após a dose de RAI. Esse exame tem uma sensibilidade muito maior, já que as doses utilizadas na RIT são geralmente 50 a 100 vezes maiores do que as utilizadas na PCI puramente diagnóstica. Portanto, é capaz de identificar focos de lesão metastática bem mais facilmente do que a PCI diagnóstica. Entretanto, como utiliza o I^{131}, forma uma imagem grosseira, e às vezes pode deixar passar focos de doença menores que 1,5 cm.

Stunning

Existe muita dúvida e controvérsia sobre a capacidade do iodo administrado em uma PCI diagnóstica poder causar um *stunning* (atordoamento da glândula, que reduz a captação do RAI) na glândula, diminuindo assim a eficácia da RIT em pacientes que tenham feito uma PCI diagnóstica antes da dose. Há dúvidas sobre qual é a melhor dose

de I^{131} que deve ser administrada na PCI diagnóstica para reduzir o *stunning*, e sobre qual é o espaço de tempo ideal entre a dose do iodo para a PCI e a dose do iodo para a RIT para se reduzir esse *stunning*. Muitos estudos já foram realizados, mas ainda não existe muito consenso a respeito.

Há dúvida sobre se a redução da captação de iodo, após uma dose pequena de I^{131} administrada para PCI diagnóstica, ocorre realmente devido ao mecanismo de *stunning* (*down regulation* dos transportadores NIS e redução da captação de mais iodo pela célula) ou decorre de alguns outros mecanismos possíveis, como a morte de tireócitos promovida pela dose da PCI diagnóstica, que, apesar de ser uma dose pequena, pode lesar algumas células e assim reduzir a massa de células para captação da próxima dose. Outras hipóteses interrogam se a radiação nas células tireoidianas talvez possa afetar temporariamente o ácido desoxirribonucleico (DNA) e dificultar a transcrição do ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) do NIS, ou se a pequena dose de iodo utilizado na PCI diagnóstica poderia causar destruição de alguns folículos, com liberação de mais iodo para a corrente sanguínea, e competir com o iodo terapêutico a ser administrado futuramente reduzindo sua captação, por exemplo. São algumas hipóteses para explicar a reduzida absorção do iodo ofertado na RIT após uma PCI diagnóstica.

Alguns estudos mostraram que a absorção do I^{131} na RIT pós-PCI diagnóstica foi menor, mas que o resultado clínico final foi o mesmo. Alguns autores demonstraram que a tireoglobulina (Tg) no momento da RIT já era menor que a Tg antes da PCI, sugerindo que talvez o iodo administrado para PCI possa causar algum grau de destruição celular.

Estudos com ratos demonstraram que, após a administração de pequena dose do I^{131}, ocorre inibição da expressão do NIS nos próximos dias, e este pode ser o mecanismo principal responsável pelo *stunning*. Nos ratos, esta *down regulation* da expressão do NIS só começava após 48 h da exposição ao I^{131}. Antes disso, o NIS estava normalmente expresso. Já quando se utilizava o I^{123}, a expressão do mRNA do NIS começava a se reduzir 24 h pós a dose diagnóstica, mostrando que talvez o *stunning* com I^{123} comece antes do *stunning* com I^{131}.

Portanto, parece que quanto maior a dose de iodo utilizada para PCI diagnóstica e quanto mais tempo se espera para fazer a dose terapêutica nos pacientes submetidos à PCI diagnóstica, maior a chance de ocorrer *stunning* e de absorverem mal a dose terapêutica ofertada. O *stunning* acontece principalmente quando se usa uma dose > 5

mCi na PCI diagnóstica, e quando o tempo entre as duas doses de RAI é maior que 72 h. Quando doses pequenas de I^{131} são utilizadas na PCI diagnóstica, e quando a RIT terapêutica é realizada rapidamente após a PCI diagnóstica (dentro de 72 h), o *stunning* parece ser mínimo.

Muitos médicos preferem, por medo do *stunning*, encaminhar o paciente após a tireoidectomia total já para a dose ablativa, sem passar por uma PCI pré-dose. No entanto, já foi demonstrado que o resultado da PCI pré-dose pode mudar a conduta em cerca de 20% dos pacientes, principalmente naqueles de risco intermediário a alto, pois muitas vezes estão mais afetados pela doença do que se imaginava antes da realização da PCI. Por isso, o receio do *stunning* não deve justificar a não realização da PCI pré-dose nesses pacientes. Se indicado (quando não se sabe a quantidade de tecido remanescente no leito tireoidiano ou em alguns casos de pacientes com risco intermediário/alto), deve ser solicitada PCI com baixa dose de I^{131} (1 a 3 mCi) e com realização da RIT logo após a leitura da PCI, sem demora, idealmente nas próximas 72 h. Se realizado dessa forma, o *stunning* não será um problema.

Já foi tentada a utilização de PCI com Tc para reduzir o *stunning*, mas verificou-se que a sensibilidade desse para detectar doença residual cervical e metástase à distância é muito ruim. Por isso, seu uso não é recomendado para esse fim.

Sugestões de leitura

Becker D, Charkes ND, Dworkin H et al. Procedure guideline for thyroid scintigraphy. *J Nucl Med.* 1996;37:1264-6.

Becker DV, Sawin CT. Radioiodine and thyroid disease: the beginning. *Sem Nucl Med.* 1996;26:155-64.

Burke G, Halko A, Silverstein GE, Hilligoss M. Comparative thyroid uptake studies with ^{131}I and $^{99m}TcO_4$. *J Clin Endocrinol Metab.* 1972;34:630-7.

Cavalieri RR, McDougall IR. "In vivo" isotopic tests and imaging. In: Braverman LE, Utiger R. *Werner & Ingbar: The thyroid.* 7. ed. Philadelphia: Lippincott-Ranen, 1996. p. 1-372.

Goldsmith SJ. To ablate or not ablate: issues and evidence involved in I131 ablation of residual thyroid tissue in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Semin Nucl Med.* 2011;41:96-104.

Harbert JC. The thyroid. In: Harbert JC, Eckelman WC, Neumann RD. *Nuclear medicine: diagnosis and therapy.* New York: Thieme Medical Publishers, 1996. p. 407-27.

McDougall IR, Igaru A. Thyroid stunning: fact or fiction? *Seminars in Nuclear Medicine.* 2011;41(2):105-12.

Nostrand DV. Recombinant human thyroid-stimulating hormone versus thyroid hormone withdrawal in the identification of metastasis in differentiated thyroid cancer with 131I planar whole-body imaging and 124I PET. *J Nucl Med.* 2012;53:359-62.

Potzi C, Moameni A, Karanikas G et al. Comparison of iodine uptake in tumour and nontumour tissue under thyroi hormone deprivation and with recombinant human thyrotropin in thyroid cancer patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65:519-23.

Sapienza MT et al. Tratamento do carcinoma diferenciado da tireoide com iodo-131: intervenções para aumentar a dose absorvida de radiação. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2005;49(3).

59

Hipotireoidismo

Definição

O hipotireoidismo é a síndrome clínica decorrente de redução da concentração ou de ação dos hormônios tireoidianos em nosso corpo, resultando em queda do metabolismo e prejuízo das atividades biológicas que dependem do estímulo dos hormônios tireoidianos para acontecerem.

Etiologia

■ Hipotireoidismo primário (95% dos casos)

Doença no tecido tireoidiano, o qual deixa de ser capaz de produzir os hormônios tri-iodotironina (T3) e tiroxina (T4) em quantidades suficientes. Pode ser causado pela destruição da tireoide por autoanticorpos presentes na tireoidite de Hashimoto (causa mais frequente atualmente), em consequência do uso de radioiodo para tratamento de hipertireoidismo (segunda causa mais frequente na atualidade), por radioterapia cervical, por medicamentos tóxicos para a tireoide (como o interferon-alfa), lítio ou medicamentos ricos em iodo (como amiodarona ou contrastes iodados, que podem causar o efeito Wolff-Chaikoff e, com isso, reduzir a síntese hormonal pela tireoide), por defeitos enzimáticos congênitos que atrapalhem a síntese e liberação de hormônios tireoidianos (quadro conhecido como hipotireoidismo congênito), pela deficiência de iodo na dieta, entre outras etiologias.

Caracteriza-se laboratorialmente pela elevação do hormônio tireoestimulante (TSH) e redução dos hormônios T3 e T4 (totais e livres).

■ Hipotireoidismo secundário

Causado por doença hipofisária, que compromete a síntese de TSH, de modo que não

se consegue obter o estímulo necessário sobre a tireoide para a formação dos hormônios T3 e T4 nas quantidades suficientes. Pode ser consequência de um tumor hipofisário, radioterapia de sela túrcica, cirurgia hipofisária, doenças hipofisárias, como as de depósito, doenças granulomatosas, metástases, doenças autoimunes ou inflamatórias, infecções ou medicamentos que causam inibição do TSH, como corticoides em dose alta, análogos de somatostatina, dopamina e dobutamina etc. Pode vir acompanhado de disfunção de outros eixos hipofisários [geralmente sucede o aparecimento de deficiência de hormônio do crescimento (GH), hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH)].

Caracteriza-se laboratorialmente pela queda de T3 e T4 (totais e livres), com TSH baixo ou inapropriadamente normal.

Hipotireoidismo terciário

Causado pela inabilidade do hipotálamo em secretar o hormônio liberador de tireotrofina (TRH) em quantidades suficientes para uma adequada estimulação da hipófise em produzir o TSH. É a causa mais rara de hipotireoidismo, e geralmente está associado a uma doença hipotalâmica, seja tumoral, infecciosa ou inflamatória.

Caracteriza-se laboratorialmente pelo mesmo perfil do hipotireoidismo secundário (queda de T3 e T4 totais e livres com TSH baixo ou inapropriadamente normal), sendo muitas vezes difícil de fazer o diagnóstico diferencial entre essas duas entidades, já que a dosagem de TRH não é feita na prática clínica. Na prática, ambos devem ser chamados conjuntamente de hipotireoidismo central, e o diagnóstico diferencial entre essas duas etiologias não tem tanta importância, já que o prognóstico, o tratamento e o seguimento serão praticamente os mesmos.

Epidemiologia

Atualmente estima-se que a prevalência de hipotireoidismo subclínico (TSH elevado com T4 livre normal estável por algumas semanas, em pacientes fora de tratamento para hipotireoidismo, sem doença aguda ou crítica e com funções hipofisária e hipotalâmica normais) seja de aproximadamente 4 a 8% da população, e que a prevalência de hipotireoidismo clínico (TSH elevado com T4 livre baixa) seja de aproximadamente 0,3% da população. O risco é bem maior em mulheres (5 a 10 vezes maior do que em

homens) e aumenta com a idade.

Fatores de risco

- Sexo feminino (risco 5 a 10 vezes maior do que o sexo masculino)
- Idade > 60 anos
- História familiar de doença tireoidiana
- Presença de alguma outra doença autoimune
- Presença de anticorpos contra o tecido tireoidiano, como antitireoperoxidase (anti-TPO) e antitireoglobulina (anti-Tg). Cerca de 10% da população pode ter autoanticorpos tireoidianos e função tireoidiana normal, mas a presença principalmente de anti-TPO aumenta o risco de evolução para hipotireoidismo
- Passado pessoal de tireoidite, principalmente se houver tireoidite pós-parto
- Doenças granulomatosas e infiltrativas, como hemocromatose, sarcoidose ou amiloidose
- História de radioterapia cervical
- Tratamento prévio para hipertireoidismo (com tionamidas, radioiodo ou tireoidectomia)
- Presença de bócio
- Presença de nódulos de tireoide
- Uso de fármacos como amiodarona, interferon-alfa, lítio e tionamidas
- Hepatite C
- Síndrome de Down e síndrome de Turner
- Deficiência ou excesso de iodo na dieta.

Quadro clínico

- Astenia, fadiga, cansaço, sonolência, falta de energia
- Pele fria e seca, cabelos finos e secos
- Fragilidade de unhas, cabelos, madarose (perda de cílios e/ou sobrancelhas)
- Queda de cabelo
- Edema facial, periorbitário e de membros inferiores (retenção hídrica e acúmulo de

ácido hialurônico)

- Macroglossia
- Palidez (vasoconstrição periférica)
- Lenta cicatrização de feridas
- Intolerância ao frio
- Perda de apetite
- Ganho de peso modesto, principalmente em decorrência de retenção hídrica
- Voz arrastada
- Bradicardia, abafamento de bulhas cardíacas, eletrocardiograma (ECG) com baixa voltagem e derrame pericárdico leve
- Derrames cavitários
- Redução da pressão arterial sistólica (PAS), por reduzido inotropismo e débito sistólico, e aumento pressão arterial diastólica (PAD), por aumento da resistência vascular periférica
- Insuficiência cardíaca congestiva, por reduzido inotropismo, aumento da resistência vascular periférica e aumento da permeabilidade capilar
- Redução da frequência respiratória, dispneia e derrame pleural
- Hiporreflexia profunda
- Irregularidade menstrual, menorragia, oligomenorreia ou amenorreia, anovulação e infertilidade
- Redução de libido
- Parestesias, câibras
- Depressão, déficits de memória, de atenção e de concentração
- Aumento do risco de glaucoma
- Constipação intestinal, retardo do esvaziamento gástrico e do trânsito intestinal, distensão abdominal
- Apneia do sono
- Síndrome de túnel do carpo
- Artralgias, derrames articulares.

Como 10 a 15% da secreção dos hormônios tireoidianos não dependem do estímulo do TSH, os pacientes com hipotireoidismo central tendem a ter sintomas menos

intensos.

Achados laboratoriais

- Redução de T3 e T4 (totais e livres). A queda de T4 sempre antecede a queda de T3 uma vez que o aumento do TSH ativa as deiodinases que convertem mais T4 em T3 mantendo os níveis de T3 na normalidade por um período mais prolongado. Por isso, o *screening* para hipotireoidismo se faz com TSH, que geralmente é c primeiro a se alterar, e T4 livre, geralmente a segunda a se alterar
- Aumento de TSH, se for hipotireoidismo primário, ou valores baixos/inapropriadamente normais, se houver hipotireoidismo central
- Anemia normocítica ou macrocítica: por redução da produção de eritropoetina ou deficiência de vitamina B12 associada em pacientes com presença de autoimunidade tireoidiana, que pode vir associada à presença de anticorpo anticélula parietal gástrica e anemia perniciosa por gastrite atrófica
- Dislipidemia à custa de hipercolesterolemia: ocorre reduzida expressão dos receptores BE hepáticos no hipotireoidismo, de modo a aumentar, portanto, o nível sérico de lipoproteína de baixa densidade-colesterol (LDL-c). Ocasionalmente pode haver ainda discreta queda de lipoproteína de alta densidade-colesterol (HDL-c) e discreto aumento de triglicerídios
- Aumento de lipoproteína (a), homocisteína e proteína C reativa (PCR) ultrassensível denotando aumento de risco cardiovascular
- Aumento de transaminases e desidrogenase láctica (DHL)
- Aumento da creatinofosfoquinase (CPK) e do risco de miopatia
- Reduzida resposta do GH aos testes de estímulo (clonidina, glucagon, ITT)
- Aumento de hormônio antidiurético (ADH) promovendo hiponatremia e quadro clíni semelhante à síndrome da secreção inapropriada de ADH (SIADH)
- Aumento de prolactina: devido ao estímulo dos lactotrofos por TRH e à diminuição tônus dopaminérgico
- Aumento de paratormônio (PTH), por redução da remodelação óssea e resistência a PTH
- Reduzida taxa de filtração glomerular (TFG), com possível aumento de creatinina e

ácido úrico.

O TSH é o principal hormônio que deve ser avaliado para o diagnóstico e seguimento do tratamento do hipotireoidismo primário. Os valores de referência de normalidade do TSH podem mudar, conforme o laboratório, mas geralmente utilizam-se por base os valores encontrados em grandes estudos americanos que obtiveram como referência para 95% da população adulta normal TSH entre 0,4 e 4,5 mUI/ℓ. No entanto, estudos posteriores que conseguiram limitar a população avaliada para apenas pessoas sem histórico pessoal nem familiar de doença tireoidiana, nem bócio, com ausência de autoanticorpos tireoidianos, sem uso de medicamentos ou hormônios sexuais, com níveis urinários normais de iodo, não gestantes e na ausência de qualquer patologia, mostraram que nessa população os níveis séricos de TSH variavam em torno de 1,4 a 1,9 mUI/ℓ, mostrando que os valores de TSH na população realmente saudável do ponto de vista tireoidiano parecem flutuar principalmente na metade inferior dos valores de referência considerados normais atualmente. A média de TSH costuma subir um pouco com a idade, com exceção dos recém-nascidos, quando o TSH pode chegar a valores mais altos, como 10 mUI/ℓ, nas primeiras semanas de vida.

Já durante a gravidez, sabe-se que o TSH costuma ficar um pouco mais baixo principalmente durante o primeiro trimestre. Desta forma, o ideal é que cada laboratório indique o valor de referência do TSH para cada trimestre da gravidez, mas, caso este indicativo não seja informado, o Consenso Brasileiro de Hipotireoidismo Subclínico de 2013 sugere que sejam considerados normais valores de TSH de até 2,5 mUI/ℓ durante o primeiro trimestre, podendo-se considerar valores de até 3,5 mUI/ℓ nos próximos trimestres da gestação. Portanto, durante o primeiro trimestre da gravidez, valores de TSH maiores de 2,5 mUI/ℓ já devem ser considerados como hipotireoidismo subclínico (e, na condição de gestantes, devem ser sempre tratados).

Como cerca de 99,97% do T4 e 99,5% do T3 circulam ligados a proteínas (globulina ligadora de tiroxina [TBG], transtirretina ou albumina, principalmente), a dosagem de T4 total e de T3 total pode variar muito diante do aumento ou da redução dessas proteínas de ligação. Assim, a avaliação dos hormônios nas suas formas livres costuma ser preferível à avaliação na sua forma total, exceto durante a gestação, uma vez que o aumento da TBG na gestação (pelo hiperestrogenismo) faz aumentar os hormônios totais nessa fase (valores de aproximadamente 1,5 vez os valores de

referência para as não gestantes), mas os livres podem aparecer falsamente baixos, e até o momento não foram estabelecidos valores de referência dos hormônios tireoidianos livres na gestante para cada trimestre. Por esse motivo, prefere-se acompanhar a função tireoidiana da gestante com os hormônios totais, que sabidamente devem corresponder a 1,5 vez o valor da não gestante.

Além disso, a T4 livre deve ser também o principal hormônio avaliado nos pacientes com hipertireoidismo que acabaram de receber tratamento, como radioiodo (RAI), cirurgia ou tionamidas, uma vez que o TSH pode levar às vezes até mais de 2 meses para normalizar nessas situações.

Lembrar-se que a ingestão de levotiroxina (LT4) pode aumentar o nível sérico de T4 livre em até 20% nas próximas horas, de modo que se deve sempre recomendar aos pacientes com hipotireoidismo em uso da medicação que a tomem apenas após a coleta do exame de sangue.

Rastreamento

Até o momento, não existe consenso entre as sociedades de endocrinologia quanto à indicação e forma de rastreamento para hipotireoidismo em população saudável e assintomática. Para exemplificar, a American Thyroid Association (ATA) recomenda um *screening* com TSH a cada 5 anos em todas as pessoas acima de 35 anos. Já a American Academy of Family Phisicians (AAFP) recomenda *screening* apenas em pessoas acima de 60 anos. O Royal College of Physicians de Londres já não recomenda o *screening* em população assintomática. Portanto, até o momento, o *screening* da população assintomática ainda é motivo de controvérsia entre as sociedades, não havendo, por enquanto, um consenso a respeito.

No entanto, para subpopulações específicas de maior risco para hipotireoidismo, já se chegou a um consenso de que vale a pena solicitar ao menos um TSH para aqueles com:

- História pessoal de outras doenças autoimunes, como: diabetes tipo 1, anemia perniciosa, vitiligo, doença celíaca, doença de Addison, alopecia etc.
- História familiar de doença tireoidiana
- História pessoal de irradiação cervical ou cirurgia tireoidiana

- Exame anormal da tireoide
- Doença psiquiátrica
- Uso de amiodarona ou lítio
- Anemia em investigação
- Arritmia cardíaca em investigação, insuficiência cardíaca congestiva (ICC) prolongamento do intervalo QT do eletrocardiograma, hipertensão arterial sistêmica (HAS)
- Sintomas compatíveis com o quadro, como constipação intestinal, irregularidade menstrual, ressecamento de pele e fâneros, fadiga, cansaço e ganho de peso inexplicado
- Dislipidemia
- Demência
- Miopatia.

Tratamento

O tratamento do hipotireoidismo se faz com reposição da LT4, em dose única diária, visando manter o nível sérico dos hormônios tireoidianos normais. Apesar de alguns estudos associando a reposição de T4 e T3 terem mostrado melhora significativa de humor e das funções neuropsicológicas nos pacientes tratados com esta associação em comparação aos tratados com apenas LT4, muitos outros trabalhos não conseguiram demonstrar esta diferença. Com as evidências da literatura científica atual, o tratamento preconizado para hipotireoidismo deve ser feito apenas com reposição da LT4, sem a associação com T3.

A dose de LT4 deve ser administrada em jejum (idealmente 60 min antes do café da manhã) ou pelo menos 4 h após a última refeição do dia, de modo a evitar interferências em sua absorção, que é feita principalmente no jejuno. Sua meia-vida é de 8 dias, por isso pode ser dada uma única vez ao dia. A dose dependerá da idade, sexo, peso ideal (pois depende principalmente da massa magra do indivíduo), altura e da reserva tireoidiana que o paciente ainda apresenta. Pacientes com Hashimoto costumam ter uma reserva tireoidiana maior do que os tireoidectomizados, por exemplo, de modo que os primeiros geralmente precisam de doses menores por quilo

de peso. Uma dose média seria algo em torno de 1,6 a 1,8 µg/kg de peso ideal para adultos. Crianças e adolescentes requerem doses maiores por quilo de peso, pois têm proporcionalmente mais massa magra que idosos. Além disso, pacientes com acloridria ou dificuldade absortiva gastrintestinal podem precisar de doses maiores. Recomenda-se que o paciente utilize sempre a mesma apresentação comercial de LT4, de modo a evitar que a troca de marca resulte em alterações de absorção da dose e em dificuldades para obtenção de um bom controle hormonal (Tabela 59.1).

Alguns estudos mostraram que doses de 25 µg/dia geralmente são suficientes para o tratamento de pacientes com hipotireoidismo subclínico com TSH entre 4 e 8 mUI/ℓ. Doses de 50 µg/dia costumam ser suficientes para pacientes com TSH entre 8 e 12 mUI/ℓ. Já para TSH > 12 mUI/ℓ, em geral há necessidade de doses > 75 µg/dia de LT4.

Tabela 59.1 Dose de levotiroxina necessária para tratamento de hipotireoidismo conforme a faixa etária do paciente.

Idade	Dose de LT4
Neonato	10 a 15 µg/kg/dia
1 a 6 meses	7 a 10 µg/kg/dia
7 a 11 meses	6 a 8 µg/kg/dia
1 a 5 anos	4 a 6 µg/kg/dia
6 a 12 anos	3 a 5 µg/kg/dia
13 a 20 anos	2 a 3 µg/kg/dia
Adultos	1,6 a 1,8 µg/kg/dia
Idosos	1 a 1,5 µg/kg/dia

Geralmente, em adultos jovens com menos de 50 anos, costuma-se iniciar o tratamento com a dose plena diária de LT4. Em pacientes acima de 50 a 60 anos, sem doença coronariana conhecida, recomenda-se iniciar com doses menores, de aproximadamente 50 µg de LT4 ao dia, com aumento gradual da dose a cada 7 dias, por exemplo. No caso de pacientes idosos (> 60 anos), coronariopatas ou com

hipotireoidismo grave e de longa duração, esse início de tratamento deve ser ainda mais lento, com introdução de apenas 12,5 a 25 μg/dia, com aumento gradual de dose a cada 15 dias.

Como a dose absorvida de LT4 em geral é de cerca de 70% da total ingerida, recomenda-se que os pacientes que irão receber doses intravenosas (ainda não disponíveis no Brasil) ingeriram o equivalente a 70% da dose oral recebida. Já nos casos de pacientes com alimentação enteral, a LT4 deve ser macerada e ofertada com água na via enteral de preferência longe da administração da dieta, 1 h antes da próxima oferta alimentar.

No hipotireoidismo primário, a dose de LT4 deverá ser ajustada conforme o valor de TSH, que deve ser avaliado depois de 4 a 8 semanas do ajuste de dose e mantido dentro do valor de referência para o método, idealmente dentro da metade inferior desse valor de referência (idealmente entre 0,5 e 2,5 mUI/ℓ). Já no hipotireoidismo secundário, a meta do tratamento será manter a T4 livre (dosada pela manhã antes da ingestão da LT4) na média do valor de referência para o método (em torno de 1,3 ng/dℓ). O TSH não deve ser avaliado como meta terapêutica nos casos de hipotireoidismo central.

Uma vez atingida a dose ideal, o monitoramento de provas de função tireoidiana pode passar a ser feito a cada 6 a 12 meses, com ajustes de dose, se necessário, sempre visando manter o valor de TSH e T4 livre normais. No caso do hipotireoidismo central apenas a T4 livre deve ficar dentro da normalidade.

O monitoramento deve ser feito antes em caso de mudanças de peso, mudanças de medicamentos, gravidez, planejamento de gravidez ou outras alterações que possam mudar a dose total diária necessária de hormônio tireoidiano. Lembre-se que o uso de estrógenos pode desencadear a necessidade de aumento da dose do hormônio tireoidiano, uma vez que os estrógenos aumentam o nível sérico de TBG e ativam o citocromo P450 hepático (CYP3A4), responsável pela metabolização da LT4. Da mesma maneira, o uso de medicamentos antidepressivos, como a sertralina, e anticonvulsivantes, como carbamazepina, fenitoína e fenobarbital, também ativa a CYP3A4 e, por isso, também demanda aumento na dose de reposição da LT4. O uso de andrógenos diminui a dose necessária de reposição, e a presença de cirrose hepática causa inibição da deiodinase tipo 1, por isso cursando com necessidade de aumento da

dose de LT4 em uso.

Apresentações da LT4 atualmente disponíveis no mercado brasileiro

- Synthroid®: 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175, 200 µg (contêm corante, sacarose e lactose)
- Euthyrox®: 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175, 200 µg
- Levoid®: 25, 38, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 150, 175, 200 µg (contêm corante e manitol)
- Puran® T4: 12,5, 25, 37,5, 50, 62,5, 75, 88, 100, 112, 125, 150, 175, 200, 300 µg.

A LT4 necessita de ambiente ácido para sua melhor absorção, e essa acontece principalmente no fim do jejuno e no início do íleo. Assim, algumas condições gastrintestinais, como acloridria por gastrite atrófica, síndrome do intestino curto, *bypass* intestinal, doença celíaca, doença inflamatória intestinal, entre outras, podem comprometer a absorção intestinal da LT4, fazendo com que o paciente algumas vezes necessite de doses altas, como > 2 a 3 µg/kg/dia da medicação. No entanto, nessa situação, quando as necessidades de LT4 diárias são muito altas e não se consegue controlar adequadamente o hipotireoidismo, deve-se sempre investigar a falta de adesão, simulações e síndrome de Munchousen, que são muito frequentes em pacientes que dizem estar tomando a medicação corretamente, e muitas vezes a causa da falta de controle do hipotireoidismo só é diagnosticada após internação hospitalar com a administração da medicação presenciada pela equipe médica. Além disso, deve-se garantir que a LT4 não esteja sendo tomada de forma errônea, juntamente com a alimentação ou com outros medicamentos que sabidamente prejudicam sua absorção, como sulfato ferroso, carbonato de cálcio, colestiramina, hidróxido de alumínio, sulcrafato e inibidores de bomba de prótons. Se todas essas situações forem excluídas e ficar realmente comprovado que se trata de um paciente com má absorção da LT4, pode-se tentar alternativas, como sugerir a ingestão do comprimido juntamente com vitamina C ou algo que promova acidificação do trato gastrintestinal (para otimizar a absorção) e aumento gradual da dose da LT4 até o necessário para controle do TSH, podendo chegar, ocasionalmente, até 1.000 µg/dia.

Hipotireoidismo subclínico

É o nome dado à condição quando o TSH se encontra elevado, mas com níveis séricos normais de hormônios tireoidianos (T4 livre normal). Ou seja, apesar de o nome subclínico remeter à ausência de sinais ou sintomas, o diagnóstico de hipotireoidismo subclínico é bioquímico e depende dos valores de TSH e T4 livre, e não da presença ou ausência de sintomatologia compatível com hipotireoidismo. O hipotireoidismo subclínico pode vir acompanhado de sintomatologia, mas ela geralmente é inespecífica e leve.

O hipotireoidismo subclínico é uma condição cada vez mais prevalente (4 a 8% da população geral), principalmente em mulheres, idosos e em populações com dieta pobre em iodo. Deve ser sempre diferenciado de outras condições que podem cursar com TSH elevado, como insuficiência adrenal, hipotireoidismo em tratamento subótimo, paciente que fez dose de Thyrogen® (TSH recombinante) ou tratamento com radioiodo, recuperação de tireoidite ou de síndrome do eutireóideo doente, resistência aos hormônios tireoidianos, entre outras causas.

Uma vez diagnosticado o hipotireoidismo subclínico, deve-se inicialmente repetir o TSH em um prazo de 3 a 6 meses para confirmação dessa situação, pois muitos casos evoluirão com normalização do TSH, principalmente aqueles de hipotireoidismo subclínico leve (com TSH < 10 mUI/ℓ). Apenas os casos com a confirmação de não se tratar de hipotireoidismo subclínico transitório (ou seja, houve repetição e manutenção do TSH elevado) serão considerados candidatos ao tratamento.

O hipotireoidismo subclínico pode progredir para hipotireoidismo clínico em 3 a 5% dos casos ao ano. Os fatores preditivos de progressão do hipotireoidismo subclínico para um hipotireoidismo franco em mulheres (não há dados em homens, provavelmente pela baixa prevalência desta condição nesta população) são:

- TSH > 10 mUI/ℓ
- Níveis positivos de autoanticorpos
- Achados ultrassonográficos compatíveis com tireoidite, como hipoecogenicidade do parênquima
- Antecedentes pessoais de outras doenças autoimunes
- História familiar de hipotireoidismo de Hashimoto
- Antecedente de tratamento para hipertireoidismo, com tionamidas ou radioiodo

- Alta ingesta de iodo.

Ainda há muita controvérsia diante de vários estudos que tentaram provar se o hipotireoidismo subclínico estaria ou não associado à pior qualidade de vida, pior nível cognitivo, maior incidência ou prevalência de depressão, piora dos parâmetros lipídicos e pressóricos e aumento do risco cardiovascular. Estudos pequenos mostraram que a elevação de TSH age em receptores endoteliais de TSH, dificultando a vasodilatação e contribuindo para uma disfunção endotelial reversível com o tratamento. Outros estudos mostraram correlação entre o hipotireoidismo subclínico e a piora da ICC, principalmente em idosos. Outros mostraram associação entre hipotireoidismo subclínico, a maior incidência e a mortalidade por doença coronariana apenas em indivíduos com menos de 65 anos. No entanto, os estudos são ainda muito discordantes, de modo que o achado dessas condições por si só não constitui, até o momento, um critério para a indicação de tratamento, mas pode ser considerado individualmente, caso a caso.

Tratamento do hipotireoidismo subclínico

- TSH > 10 mUI/ℓ: sempre tratar
- Gestantes e mulheres pretendendo engravidar: sempre tratar e manter TSH < 2,5 mU nesta situação (opcionalmente mantendo TSH até no máximo 3,5 mUIℓ nos segundo e terceiro trimestres da gestação). Como os valores de TSH são diferentes durante a gestação com relação à população não gestante, os níveis de TSH acima de 2,5 mUI/ℓ no primeiro trimestre da gestação já são considerados como hipotireoidismo subclínico e devem ser tratados.

Para indivíduos com hipotireoidismo subclínico com TSH abaixo de 10 mUIℓ, deve-se avaliar a idade e o quadro clínico individual de cada paciente. O Consenso de Hipotireoidismo Subclínico da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia publicado em 2013, não recomenda tratamento para os pacientes do grupo etário > 65 anos, pois estudos mostraram que um hipotireoidismo subclínico com TSH < 10 mUIℓ nessa faixa etária parece ser, inclusive, um fator protetor do ponto de vista cardiovascular e de mortalidade, e seu tratamento não traz melhora física e nem cognitiva desse grupo de pacientes.

Já para os pacientes com menos de 65 anos, o tratamento pode ser considerado

principalmente naquele grupo de pacientes com grande probabilidade de evoluírem para um hipotireoidismo franco (conforme descrito anteriormente), naqueles com diagnóstico ou muitos fatores de risco para doenças cardiovasculares ou naqueles com sintomatologia clínica que tenha potencial para melhorar com o tratamento. Neste caso, pode-se fazer um teste terapêutico, com suspensão posterior, caso não haja melhora da sintomatologia após normalização do TSH.

Portanto, fora as indicações precisas de TSH > 10 mUIℓ e a gravidez ou o desejo de engravidar, as demais situações devem ser avaliadas caso a caso.

Coma mixedematoso

Representa a forma mais grave do hipotireoidismo, com mortalidade elevada (40 a 50%), se não for tratado adequadamente. É mais comum em mulheres, idosos e em meses de inverno. Geralmente um evento precipitante (infecção, exposição ao frio, síndrome coronariana aguda, medicamentos, cirurgias, traumas) rompe as adaptações neurovasculares do hipotireoidismo compensado. Apesar de não haver critérios diagnósticos definidos, a tríade clássica de apresentação inclui: evento precipitante, hipotermia e alteração no nível de consciência (não necessariamente coma). Outros sintomas de hipotireoidismo, descritos anteriormente, podem estar associados, incluindo bradicardia, insuficiência respiratória, hiponatremia e hipoglicemia. Muitos pacientes desconhecem o diagnóstico prévio de hipotireoidismo.

O diagnóstico é confirmado pelas alterações dos hormônios tireoidianos, porém, devido à gravidade do quadro, não é necessário esperar a confirmação dos testes laboratoriais para iniciar o tratamento. Este inclui:

- Medidas de suporte: proteção de vias respiratórias, monitoramento, correção de hiponatremia e hipoglicemia
- Tratamento do fator precipitante. Alguns autores sugerem o uso de antibioticoterapia para todos os pacientes até ser descartada a presença de infecção
- Aquecimento corporal gradual e passivo, com cobertores e elevação da temperatura ambiente. Deve-se ter cuidado com medidas agressivas de aquecimento periférico, pois podem induzir vasodilatação e piora do estado circulatório
- Reposição de corticoide (hidrocortisona 50 a 100 mg IV a cada 6 a 8 h, por exemplo

A associação de insuficiência adrenal com o coma mixedematoso não é incomum. Além disso, o hipotireoidismo grave reduz a produção de cortisol. Assim, a reposição de hormônios tireoidianos sem corticoide pode precipitar uma crise adrenal

- Reposição de hormônios tireoidianos: não existe consenso sobre o melhor esquema de tratamento (uso de T4 ou T3 isoladamente ou uso de terapia combinada). Como não há disponibilidade de T3 no Brasil, o tratamento é realizado com a LT4:
  - LT4 (T4) IV (não disponível no Brasil): 300 a 500 μg em dose de ataque, seguida de 50 a 100 μg/dia em dose de manutenção
  - LT4 (T4) VO: 500 μg em dose de ataque, seguida de 100 a 175 μg/dia em dose de manutenção.

Sugestões de leitura

Bolk N. Effects of evening vs morning levothyroxine intake. A randomized double-blind crossover trial. *Arch Intern Med.* 2010;170(22):1996-2003.

Danzi S, Klein I. Recent considerations in the treatment of hypothyroidism. *Curr Opin Investig Drugs* 2008;9:357-62.

Garber JR et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid.* 2012;22(12).

Melmed S. Hypothyroidism and thyroiditis. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams textbook of endocrinology*. 12. ed. Philadelphia: Saunders, 2011.

Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. *Lancet.* 2004;363: 793-803.

Ross DS. Diagnosis of and screening for hypothyroidism in nonpregnant adults. *UptoDate.* 2013.

Ross DS. Treatment of hypothyroidism. *UptoDate.* 2013.

Sgarbi JA et al. The Brazilian consensus for the clinical approach and treatment of subclinical hypothyroidism in adults: recommendations of the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arq Bras de Endoc Metab.* 2013;57(3):166-83.

Surks MI. Clinical manifestations of hypothyroidism. *UptoDate.*

Vilar L. *Endocrinologia clínica.* 4. ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2009. Diagnóstico e tratamento do hipotireoidismo.

60

Hipotireoidismo Congênito

Introdução

O hipotireoidismo congênito é a desordem endócrina *congênita* mais comum, com incidência de 1:2.000 a 4.000 nascidos vivos, sendo, na maioria dos casos, um hipotireoidismo transitório. Seu tratamento precoce é muito importante, tendo em vista que evita quadro de retardamento mental, que pode ser irreversível em caso de atraso do início do tratamento adequado.

Embriologia da tireoide

As células foliculares da tireoide têm origem no espessamento do endoderma do assoalho da faringe embrionária entre 22 e 24 dias (quarta semana) de desenvolvimento. A partir desse momento, essas células migram em direção caudal, permanecendo ligadas à base da língua pelo ducto tireoglosso, o qual irá se degenerar posteriormente. Quando a glândula atinge sua posição definitiva, em torno de 48 dias (sétima semana) de vida embrionária, células da crista neural são incorporadas, constituindo as células parafoliculares (ou células C da tireoide). A formação inicial e a migração da tireoide independem do hormônio tireoestimulante (TSH), uma vez que ele só é sintetizado a partir da 14ª semana de gestação, quando passa a estimular o crescimento e desenvolvimento da glândula. Assim, três genes principais regulam a formação inicial da tireoide no período embrionário: *PAX8*, *TTF1* e *2* (fator de transcrição da tireoide 1 e 2), *FOXE1*. Mutações nesses genes podem causar malformações estruturais tireoidianas. A síntese de hormônios tireoidianos pelo feto só ocorre após 11 a 12 semanas de gestação.

Etiologias

Hipotireoidismo congênito transitório

- Deficiência de iodo na alimentação da gestante
- Transferência transplacentária de autoanticorpos maternos bloqueadores do receptor do hormônio tireoestimulante (TRAb inibitório)
- Administração de amiodarona, iodetos ou medicações para a gestante que possam te causado o efeito de Wolff-Chaikoff no recém-nascido
- Administração de medicamentos antitireoidianos para a gestante hipertireóidea, que podem ter causado toxicidade à tireoide fetal, como propiltiouracil (PTU) ou metimazol (MMZ) administrados à gestante durante a gravidez, pois esses fármacos podem atravessar a placenta
- Hemangiomas cavernosos gigantes em crianças, produtores de deiodinase tipo 3, um enzima que inativa a tiroxina (T4) em tri-iodotironina (T3)reverso.

Hipotireoidismo congênito permanente

- Malformações da tireoide (85% dos casos de hipotireoidismo congênito permanente inclui agenesia de tireoide (principal causa), ectopia de tireoide (segunda principal causa) ou hipoplasia de tireoide, por mutação *de novo* de alguns fatores de transcrição, como PAX8, TTF1, TTF2
- Disormonogênese (10 a 15% dos casos de hipotireoidismo congênito permanente): mutação de enzimas da cascata de síntese dos hormônios, geralmente herdada de forma autossômica recessiva. Pode ser causada por deficiência na captação do iodo (por mutação do NIS – cotransportador sódio/iodeto), no transporte do iodo da membrana basal para a membrana apical da célula folicular (por mutação no gene da pendrina) na oxidação do iodo (por mutação no gene da TPO, da THOX1 ou da THOX2), no acoplamento ou na deiodinação. Por exemplo, a síndrome de Pendred uma mutação da pendrina que cursa com quadro clínico de hipotireoidismo congênito, bócio e surdez neurossensorial bilateral, de herança autossômica recessiva. Para saber mais sobre essas enzimas e como ocorre a síntese dos hormônios tiroidianos, ler o Capítulo 56 – Fisiologia dos Hormônios Tireoidianos e Interpretação de Resultados de Provas de Função Tireoidiana
- Hipotireoidismo central: por mutação de *PROP1* ou *PIT1*, que podem causar hipopituitarismo

- Resistência aos hormônios tireoidianos: geralmente causada por mutação no gene TR beta, de modo que podem ocorrer sintomas de excesso de hormônio tireoidiano agindo nos receptores alfa, e falta dos hormônios tireoidianos agindo nos receptores beta. Como são os receptores beta que ficam no hipotálamo e hipófise fazendo o *feedback* negativo, então este *feedback* não ocorre, acontecendo um aumento de TSH e dos hormônios T3 e T4, mas com bócio e sintomas clínicos variáveis de hipotireoidismo
- Administração de radioiodo para a gestante, causando destruição definitiva da tireoi fetal
- Mutações inativadoras do gene do receptor de TSH: por exemplo, o pseudo-hipoparatireoidismo 1A, no qual a mutação inativadora da proteína G pode causar resistência a vários tipos de receptores hormonais acoplados a esse tipo de proteína, como o próprio receptor de TSH
- Mutações que promovam defeito no transporte dos hormônios tireoidianos para o interior das células [mutações no transportador monocarboxílico 8 (MCT8)].

Quadro clínico

O feto não produz hormônios tireoidianos até 12 semanas de idade gestacional. Após este período, ele começa a sintetizar seu próprio hormônio em quantidades progressivamente maiores, até atingir a concentração sérica equivalente à do adulto na 36ª semana de idade gestacional. Durante todo esse período, o hormônio tireoidiano materno passa pela barreira placentária em pequena quantidade, para compensar a síntese fetal ainda baixa. Um recém-nascido com hipotireoidismo congênito não nasce com cretinismo porque a passagem do T4 da mãe para o feto é capaz de manter a concentração sérica de T3 e T4 no feto em, pelo menos, metade do valor de referência da normalidade, o que é suficiente para evitar o cretinismo ao nascimento. Assim, a maioria dos recém-nascidos afetados nasce e permanece nos primeiros dias de vida de forma assintomática ou com sintomas muito leves. Depois de alguns dias do nascimento, como o recém-nascido deixa de receber hormônios maternos, podem aparecer alguns sintomas, como:

- Mixedema, macroglossia

- Ganho de peso
- Icterícia prolongada
- Atraso no fechamento das fontanelas
- Dificuldade de se alimentar
- Letargia
- Hipotermia, livedo
- Pele fria e seca
- Edema pré-tibial
- Insuficiência cardíaca congestiva (ICC)
- Bradifasia
- Taquicardia, se houver ICC acentuada
- Cabelos finos e quebradiços
- Hipotonia muscular
- Hérnia umbilical
- Atraso para queda do coto umbilical
- Constipação intestinal
- Rinorreia, obstrução nasal, secreção nasal, respiração ruidosa
- Edema de vias respiratórias, obstrução de via respiratória, retenção de dióxido de carbono (CO_2), asfixia
- Retardamento mental, cretinismo (se o hipotireoidismo não for tratado antes dos 2 ai de idade)
- Ataxia, defeitos na fala, afasia, estrabismo
- Anemia, hipocromia
- Redução da velocidade de crescimento, atraso de idade óssea
- Atraso puberal
- Atraso na maturação óssea.

Investigação

Teste do pezinho

É um teste feito com amostra de sangue do calcanhar do recém-nascido, coletado entre

o segundo e o quinto dia de vida, para rastreio de algumas doenças congênitas, dentre elas, o hipotireoidismo congênito, por meio da dosagem do TSH neonatal. Para crianças prematuras, com doença aguda ou crítica, a coleta pode ser feita até o sétimo dia de vida. O TSH do neonato deve ser < 10 mUIℓ. Caso o valor de TSH seja > 10 mUI/ℓ, a criança será convocada para coleta de sangue periférico, quando será dosado novo TSH e T4 livre entre a primeira e a segunda semana de vida para confirmação. Em caso de confirmação de hipotireoidismo congênito, o tratamento deve ser iniciado imediatamente.

Para os casos de TSH entre 6 e 10 mUIℓ, recomenda-se repetir seu valor. Se repetido e confirmado, recomenda-se tratar até os 3 anos de idade, quando o eixo deve ser reavaliado.

Causas de falso-positivo no teste do pezinho. Hipotireoidismo transitório, coleta inadequada e coleta antes de 48 h de vida, pois a criança pode estar ainda apresentando o pico de TSH fisiológico que ocorre nas primeiras horas de vida.

Causas de falso-negativo no teste do pezinho. Hipotireoidismo central, desnutrição, prematuridade e doença grave.

O ideal é iniciar o tratamento com levotiroxina, logo após o diagnóstico de hipotireoidismo congênito e apenas depois de 3 anos de idade suspender a levotiroxina para se fazer a avaliação diagnóstica completa da causa etiológica do hipotireoidismo (com cintilografia, teste do perclorato etc.). Para todas as crianças com tireoide tópica, o tratamento com levotiroxina deve ser suspenso aos 3 anos de idade para reavaliação da presença ou não do hipotireoidismo, pois até 47% das crianças com hipotireoidismo congênito por disormonogênese apresentam quadro apenas transitório nos primeiros anos de vida, com retorno posterior da função tireoidiana adequada.

TSH, T3 e T4 totais e livres

Uma vez detectado o hipotireoidismo congênito pelo teste do pezinho com TSH > 10 mUI/ℓ confirmado na semana seguinte com TSH sérico > 10 mUIℓ, deve-se solicitar o perfil tireoidiano completo, para avaliar o nível dos hormônios T3 e T4 totais e livres.

Antitireoglobulina e antitireoperoxidase

Ajudam no diagnóstico de casos de hipotireoidismo transitório por passagem de

anticorpos maternos para o recém-nascido.

Tireoglobulina

A dosagem de tireoglobulina pode ajudar na investigação da causa etiológica do hipotireoidismo congênito, uma vez que sua dosagem vem indetectável nos casos de agenesia de tecido tireoidiano e elevada nos casos de disormonogênese.

Ultrassonografia de tireoide

Deve-se avaliar se a glândula está presente e se é tópica.

Cintilografia de tireoide

É um exame muito útil para avaliar presença e localização da tireoide. É o exame mais sensível para este fim.

Caso não haja captação do marcador (iodo ou tecnécio), deve-se pensar em agenesia de tireoide, contaminação por iodo ou mutação do NIS, que é o receptor que capta tanto o iodo quanto o tecnécio pela tireoide.

Nos casos de defeito na organificação do iodo (por mutação da TPO ou da THOX ou THOX 2), a captação em 2 h é elevada, mas o iodo é rapidamente desprendido da glândula, e a captação de 24 h fica menor que a de 2 h (o iodo é captado e liberado rapidamente de dentro da tireoide). Já nos casos em que há captação de iodo normal pela NIS, oxidação e organificação normal do iodo, mas ocorre algum defeito na síntese hormonal, a captação de iodo permanece muito elevada tanto em 2 h quanto em 24 h, pois o iodo é muito captado, mas não consegue ser liberado da glândula, já que não ocorre liberação de hormônio formado.

Teste do perclorato

O perclorato ($KClO_4$) é captado pelas células foliculares pelo mesmo transportador que o iodo: o NIS. Quando é administrado 4 h após o iodo radioativo administrado para a realização de cintilografia, geralmente ele acelera a perda de radioatividade da glândula em cerca de 10% para glândulas normais, reduzindo nessa porcentagem a captação do iodo na cintilografia de tireoide. Quando há defeito de organificação do iodo pela TPO, a maior parte do iodo da glândula é inorgânico, sendo deslocado para fora da glândula após a administração do $KClO_4$, de modo que a captação de iodo se

reduz em 10 a 90% após a administração de $KClO_4$ nesses casos.

Este teste ajuda no diagnóstico diferencial do hipotireoidismo congênito por defeitos da organificação do iodo, que podem ser causados por defeitos da TPO ou da THOX2. Quando a captação de iodo na cintilografia de tireoide cai em mais de 10% ao se comparar a cintilografia realizada sem o $KClO_4$ com a cintilografia feita com administração de $KClO_4$ 4 h após a administração de I131, este resultado sugere que haja alguma mutação nas enzimas responsáveis pela organificação do iodo nas células foliculares. Para diferenciar os defeitos da TPO com defeitos da THOX2, é necessário estudo genético.

Rastreio para outras malformações

A criança com hipotireoidismo congênito possui 10% de chance de apresentar outras malformações associadas, principalmente cardíacas, renais, gastrintestinais ou esqueléticas. Também possui 20% de chance de apresentar algum déficit auditivo, principalmente nos casos em que o hipotireoidismo congênito for causado por mutação da pendrina, pois a síndrome de Pendred engloba tanto o hipotireoidismo congênito com bócio quanto a surdez neurossensorial bilateral.

Portanto, recomenda-se atualmente que seja feito um *screening* para avaliação de déficit auditivo em todas as crianças com hipotireoidismo congênito, além de um exame físico cuidadoso visando avaliar a necessidade de algum outro *screening* complementar para rastreio de outros tipos de malformações.

Tratamento

Deve-se iniciar o uso de levotiroxina (Tabela 60.1) o mais precocemente possível, de preferência antes de 2 semanas de vida, inicialmente com dose de 10 a 12 μg/kg/dia, aumentando depois para 10 a 15 μg/kg/dia. Deve-se fazer ajuste de dose conforme o valor de TSH, almejando TSH na metade inferior da normalidade. O TSH deve ser avaliado 6 semanas após o ajuste de dose. A necessidade de levotiroxina por quilo de peso vai se reduzindo ao longo do crescimento da criança (7 a 10 μg/kg/dia para 0 a 6 meses, reduzindo progressivamente para 2 a 3 μg/kg/dia para 13 a 20 anos, e 1,6 a 1,8 μg/kg/dia nos adultos).

A levotiroxina deve ser macerada e dada com água idealmente 30 min antes da

primeira mamada.

Deve-se continuar com TSH mensal nos primeiros 6 meses de vida. A seguir, dosagem trimestral até 3 anos de idade e, posteriormente, avaliação semestral até completar o crescimento. Deve-se monitorar peso, altura, idade óssea e desenvolvimento intelectual e neuropsicomotor da criança. Mantém-se o TSH idealmente entre 0,5 e 2 mUI/ℓ e T4 livre e total no limite superior do valor de referência para a idade.

Tabela 60.1 Dose de levotiroxina necessária para tratamento de hipotireoidismo conforme a faixa etária do paciente.

Idade	Dose de levotiroxina
Neonato	10 a 15 μg/kg/dia
1 a 6 meses	7 a 10 μg/kg/dia
7 a 11 meses	6 a 8 μg/kg/dia
1 a 5 anos	4 a 6 μg/kg/dia
6 a 12 anos	3 a 5 μg/kg/dia
13 a 20 anos	2 a 3 μg/kg/dia
Adultos	1,6 a 1,8 μg/kg/dia
Idosos	1 a 1,5 μg/kg/dia

Sugestões de leitura

American Academy of Pediatrics. Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroi Association, Rose SR*et al*. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics.* 2006;117:2290.

Grüters A, Krude H. Detection and treatment of congenital hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8:104.

LaFranchi SH. Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism.*J Clin Endocrinol Metab* 2011;96: 2959.

LaFranchi SH. Clinical features and detection of congenital hypothyroidism. *UpToDate.* 2014.

LaFranchi SH, Austin J. How should we be treating children with congenital hypothyroidism?*J Pediatr Endocrino.*

Metab. 2007; 20:559.

Maciel LMZ *et al*. Hipotireoidismo congênito: recomendações do departamento de tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *Arq Bras End Metab*. 2013;57(3).

Melmed S. Hypothyroidism and thyroiditis. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams textbook of endocrinology*. 12. ed. Philadelphia: Saunders; 2011.

Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:17.

Selva KA, Harper A, Downs A *et al*. Neurodevelopmental outcomes in congenital hypothyroidism: comparison of initial T4 dose and time to reach target T4 and TSH. *J Pediatr*. 2005;147:775.

61

Hipertireoidismo

Definição

Tireotoxicose é o estado clínico decorrente do excesso de hormônios tireoidianos circulantes sistemicamente, seja qual for a origem desses hormônios (ingestão de hormônio externo, produção de hormônio por algum tumor, produção excessiva de hormônio pela glândula tireoidiana, liberação de hormônio pré-formado pela glândula tireoidiana que tenha sofrido algum dano celular – autoimune, infeccioso, químico ou mecânico – com ruptura dos folículos, com coloide pré-formado etc.). Já o hipertireoidismo é o estado de tireotoxicose quando a origem do excesso de hormônio tireoidiano é a própria glândula tireoide que está sintetizando e liberando sistemicamente quantidades aumentadas de hormônio.

Dados epidemiológicos

A prevalência de hipertireoidismo nos EUA é de 1,2% da população, sendo 0,7% hipertireoidismo subclínico e 0,5% hipertireoidismo clínico. Sua principal etiologia é a doença de Graves, seguida do bócio multinodular tóxico (BMNT) e do adenoma tóxico.

Etiologia

Além da ingestão exógena de hormônio tireoidiano, incidental ou proposital, há outras etiologias para a tireotoxicose.

Doença de Graves. Doença autoimune, causada pela presença de autoanticorpos estimuladores do receptor de hormônio tireoestimulante (TRAb estimulante), que estimulam a glândula tireoide a aumentar sua produção hormonal. Geralmente ocorre em mulheres jovens, na presença de autoimunidade. É a principal causa de

hipertireoidismo. Até 30% dos pacientes podem ter remissão espontânea do quadro, mesmo na ausência de tratamento.

BMNT. Surgimento de novos nódulos e/ou crescimento de nódulos preexistentes em glândulas tireoides após longos períodos em áreas carentes em iodo. Com o passar do tempo, geralmente esses nódulos progressivamente adquirem certa autonomia e começam a produzir hormônio tireoidiano em excesso. Acontece principalmente em indivíduos mais idosos, sendo a principal causa de hipertireoidismo nessa população de mais idade.

Adenoma tóxico. Causado por uma mutação somática ativadora em algum gene regulador da atividade das células foliculares, determinando um aumento de sua função e de sua produção hormonal independentemente do estímulo do hormônio tireoestimulante (TSH).

Tireoidite subaguda indolor. Causada pela inflamação da glândula tireoide com liberação de hormônio pré-formado que estava estocado nos folículos tireoidianos. Corresponde a 10% dos casos de tireotoxicose. A inflamação tireoidiana pode ter origem medicamentosa (uso de lítio, interferon-alfa, amiodarona – em 5 a 10% dos pacientes tratados com esses fármacos), autoimune (autoanticorpos positivos), no período pós-parto ou idiopática. Geralmente causa hipertireoidismo leve e transitório na primeira fase, que, na maioria das vezes, não precisa de tratamento. Se o paciente estiver muito sintomático, pode ser tratado com betabloqueador. Tionamidas não funcionam nas tireotoxicoses por tireoidite, pois a síntese hormonal é baixa; o problema é a liberação de hormônio pré-formado que estava estocado na glândula.

Tireoidite subaguda dolorosa de DeQuervain. Causada por infecção de via respiratória superior atual ou recente. O antígeno viral ativa um antígeno leucocitário humano (HLA) que ativa linfócitos que passam a atacar o tecido tireoidiano. Cursa com tireoide dolorosa (dor que pode se irradiar para os dentes e ouvidos), endurecida, inflamada, febre, mal-estar e aumento de provas inflamatórias – velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C reativa (PCR). É a principal causa de tireoid dolorosa. Causa dano às células foliculares, com ruptura e liberação de hormônio tireoidiano pré-formado na circulação. O diagnóstico de tireoidite subaguda dolorosa é clínico. A ultrassonografia (USG) mostra aumento difuso da tireoide e glândula hipoecogênica (pela grande quantidade de células inflamatórias), com reduzida vascularização. A cintilografia de tireoide é fria, e a cintilografia com gálio, quente. O

tratamento é feito com anti-inflamatórios, prednisona 40 mg/dia durante 4 a 8 semanas, e betabloqueador, se houver sinais e sintomas de tireotoxicose na primeira fase da tireoidite.

Secreção ectópica de hormônio tireoidiano. *Struma ovarii* e os tumores produtores de hormônio tireoidiano.

Quadro clínico

O quadro clínico da tireotoxicose é decorrente da ação do hormônio ativo [tri-iodotironina (T3)] sobre seus receptores nucleares, estimulando a transcrição gênica de alguns genes e inibindo a transcrição gênica de outros. Basicamente, a T3 age em todas as células do organismo, e por isso suas ações são bastante sistêmicas.

As principais características são:

- Aumento da taxa metabólica basal, podendo causar perda de peso
- Aumento da fome, podendo provocar ganho de peso
- Redução dos níveis de colesterol
- Perda de massa magra (muscular e óssea), podendo causar osteoporose
- Maior sensibilidade às catecolaminas, causando aumento da frequência cardíaca, taquiarritmias, palpitações, fibrilação atrial e aumento de pressão sistólica, por aumento na força de contração do miocárdio
- Redução da resistência vascular periférica induzida pela T3, causando redução da pressão diastólica e aumento da pressão de pulso
- Insuficiência cardíaca congestiva (ICC) de alto débito pela taquicardia e pelo aumen da volemia e pré-carga, com redução do tempo diastólico, edema de membros inferiores, fadiga, dispneia e consequências da ICC, como colapso cardiovascula ou até morte
- Aumento de eventos tromboembólicos
- Aumento da sudorese, pele pegajosa, hiperidrose e intolerância ao calor
- Tremor de extremidades
- Fraqueza muscular proximal e hiper-reflexia
- Dermopatia infiltrativa (mixedema pré-tibial)

- Alterações psiquiátricas e neuropsiquiátricas, ansiedade, agitação, irritabilidade e labilidade emocional
- Hiperdefecação
- Hipermenorragia ou irregularidade menstrual
- Oftalmopatia de Graves (ver o Capítulo 62)

Abordagem inicial

Anamnese

Avaliar a presença de sintomatologia relacionada à tireotoxicose e à hiperatividade adrenérgica e de efeitos compressivos causados por bócios muito volumosos. Verificar o tempo de sintomatologia, a história de exposição recente a compostos ricos em iodo e gravidez recente.

Anamnese familiar

Avaliar a presença de história familiar de tireoidopatia.

Exame físico direcionado

Avaliar emagrecimento, palpação tireoidiana (tamanho, simetria, consistência, dor, mobilidade, nodulações, sopro), frequência respiratória, ritmo e frequência cardíaca, pressão arterial, ausculta respiratória, edema de membros inferiores, turgor da pele e tremores de extremidades. Avaliar sinais de oftalmopatia de Graves (exoftalmo, proptose, retração palpebral, *lid lag*, lagoftalmo, eritema e edema conjuntival, palpebral ou de carúnculas, dor ocular espontânea ou à movimentação).

Avaliação bioquímica

TSH (é o exame mais sensível), tiroxina (T4) livre, T3 total. Algumas situações podem mostrar TSH suprimido com T3 elevada e T4 normal (tireotoxicose por T3).

O hipertireoidismo geralmente cursa com síntese proporcionalmente maior de T3 que a habitual, enquanto as tireoidites costumam cursar com liberação muito maior de T4 pré-formada. Portanto, se disponível, pode-se dosar T3 e T4 totais para avaliar o valor dessa relação. Uma relação T3 (ng)/T4(μg) > 20 favorece o diagnóstico de hipertireoidismo, enquanto uma relação de T3/T4 < 20 favorece o diagnóstico de

tireotoxicose por tireoidite.

Em caso de suspeita de tireotoxicose factícia pela ingestão de hormônios tireoidianos, pode-se fazer a dosagem de tireoglobulina, que vem muito baixa nesta situação.

Autoanticorpos | Antitireoperoxidase (TPO), antitireoglobulina (Tg), TRAb

O TRAb, apesar de ajudar muito no diagnóstico de doença de Graves, pois até 95% das pessoas com essa doença apresentam TRAb positivo, e esse é um anticorpo muito específico e pouco comum na população geral, não é considerado um exame essencial para o diagnóstico dessa doença. Casos muito típicos de hipertireoidismo com bócio difuso, acometimento ocular e quadro clínico muito típico de doença de Graves não necessitam da dosagem desse autoanticorpo para a sua confirmação.

Consideram-se como indicações para solicitação de TRAb: gestantes com antecedente de doença de Graves (para avaliar risco de tireotoxicose fetal pela passagem transplacentária do TRAb), diagnóstico diferencial entre hipertireoidismo gestacional do primeiro trimestre ou doença de Graves na gestação, pacientes eutireóideos com acometimento ocular sugestivo de oftalmopatia de Graves.

Ultrassonografia de tireoide

Avaliam-se tamanho, simetria, ecogenicidade, nodularidade e vascularização ao doppler.

Também não é considerado um exame essencial para a investigação do hipertireoidismo, sendo especialmente útil para os casos em que há palpação de nódulos na glândula. A utilização de doppler pode auxiliar na avaliação etiológica de alguns casos de hipertireoidismo, pois a velocidade do fluxo das artérias tireoidianas ao doppler ajuda no diagnóstico diferencial entre hipertireoidismo e outras causas de tireotoxicose, como as tireoidites subagudas (velocidade de fluxo sistólico muito mais alto no hipertireoidismo), além de ajudar a diferenciar entre os vários tipos de tireotoxicose induzidos pela amiodarona.

O fluxo sanguíneo na doença de Graves é muito alto, na tireoidite de Hashimoto eleva-se um pouco, na tireoidite subaguda é quase ausente.

Cintilografia diagnóstica

Avaliar se a captação é difusa, sugerindo doença de Graves, se é nodular difusa, sugerindo BMNT, ou se é nodular única com inibição do restante do parênquima, sugerindo adenoma tóxico. Se a glândula for fria, sugere tireotoxicose por outra causa que não o hipertireoidismo, ou pode se apresentar dessa maneira em pacientes que tenham feito exames contrastados nos últimos 30 a 60 dias ou que tenham recebido lugol ou alguma substância ou alimento rico em iodo recentemente. Deve-se aguardar pelo menos 30 dias, idealmente 3 meses, após esse tipo de exposição ao iodo para a realização da cintilografia.

A cintilografia não é obrigatória em todos os casos de hipertireoidismo. Nos casos em que a história, o exame físico e os exames laboratoriais já forem muito típicos da doença de Graves, a cintilografia não precisa ser realizada. No entanto, ela deve ser feita nos casos em que ainda há dúvida etiológica da tireotoxicose, principalmente se houver suspeita de tireoidite ou de nódulo quente. Lembre-se que a cintilografia não deve ser realizada em gestantes ou lactantes.

Tratamento

Betabloqueadores ou inibidores de canais de cálcio

Deve ser realizado tratamento sintomático da tireotoxicose com betabloqueadores em pacientes com sintomas adrenérgicos (palpitações, hipertensão, tremores, ansiedade) em que o uso desse tipo de fármaco não esteja contraindicado (por ICC descompensada, asma grave etc.), independentemente da causa da tireotoxicose. O uso de betabloqueadores (propranolol, atenolol, metoprolol) reduz a frequência cardíaca, a pressão arterial, os tremores, a fraqueza muscular, a ansiedade, a irritabilidade e a labilidade emocional, e aumenta a capacidade física.

- Propranolol: 20 a 80 mg, 2 a 4 vezes/dia
- Atenolol: 25 a 100 mg, 1 vez/dia.

No caso de contraindicação ao uso de betabloqueadores, pode-se usar bloqueadores dos canais de cálcio, como verapamil ou diltiazem.

Tionamidas

As tionamidas – propiltiouracil (PTU), metimazol (MMZ) ou carbimazol, nã disponível no Brasil – são medicações que agem reduzindo a produção de T3 e T4 pelas células foliculares tireoidianas. Apesar de não bloquearem a captação de iodo pela glândula e nem a liberação de hormônios pré-formados, as tionamidas inibem a organificação do iodo e o acoplamento das moléculas de MIT (monoiodotirosinas) e DIT (di-iodotirosinas) para formar T3 e T4. O PTU tem ainda um mecanismo de açã adicional, de inibir a deiodinase tipo 1, e assim reduzir a conversão periférica de T4 em T3, principalmente se utilizado em altas doses. Além de reduzirem a síntese hormonal pela tireoide, as tionamidas têm um efeito adicional imunomodulador, capaz de reduzir a expressão de antígenos tireoidianos e, desse modo, reduzir a imunidade contra a glândula. Por isso, são especialmente utilizadas para o tratamento do hipertireoidismo causado pela doença de Graves, uma vez que no seu decorrer podem cursar com até 30 a 50% de chance de remissão da doença (ou 20 a 30% nos casos de crianças), com a suspensão do medicamento após 12 a 18 meses do seu uso, principalmente nos casos de pacientes cujo TRAb se tornou negativo ao longo do tratamento (em 70 a 80% dos pacientes o TRAb se torna negativo após 1 a 2 anos de tratamento).

Prescrição das tionamidas

Solicitam-se coleta basal de hemograma com série branca, transaminases e enzimas hepáticas canaliculares antes de iniciar o tratamento. Não se deve prescrever tionamidas se o hemograma estiver < 500 neutrófilos/mm^3 ou se as transaminases estiverem > 5 vezes o limite superior da normalidade (LSN).

Metimazol é sempre a primeira escolha de tionamida, exceto no primeiro trimestre da gestação, na tempestade tireoidiana ou em pacientes que apresentaram algum efeito colateral com MMZ que não contraindique o uso de PTU. Tem melhor posologia melhor índice de resposta terapêutica e menor risco de hepatotoxicidade que o PTU. Em crianças, deve ser sempre a primeira escolha, haja vista que a hepatotoxicidade e o risco de vasculite com o PTU nessa faixa etária são ainda maiores.

Inicia-se com 10 a 30 mg, via oral (VO) 1 vez/dia em casos leves e moderados. Em casos mais graves, pode-se utilizar 40 a 60 mg/dia. Em crianças, a dose varia de 0,1 a

1 mg/kg/dia. Em doses mais altas, para hipertireoidismos mais graves, a dose total de MMZ pode ser dividida em 2 vezes/dia.

Após a obtenção do controle hormonal, pode-se reduzir para dose de manutenção conforme os exames. Geralmente, 5 a 10 mg 1 vez/dia ou metade da dose utilizada para obtenção do controle tireoidiano. Apresentações no mercado: Tapazol, 5 e 10 mg.

A PTU tem posologia pior, menor resposta e mais efeitos colaterais que o MMZ Deve ser quase sempre a segunda escolha de medicamento para o tratamento, exceto no primeiro trimestre da gestação, na tempestade tireoidiana, por ter o efeito de inibir a deiodinase tipo 1, ou em casos de efeitos colaterais com o MMZ. O risco de hepatite fulminante é muito maior com o PTU do que com o MMZ.

Inicia-se com 100 a 300 mg/dia, divididos em 2 a 3 vezes. Após a obtenção do controle hormonal, reduz-se para a dose de manutenção de 50 a 100 mg/dia.

Apresentação no mercado: PTU 100 mg.

Monitoramento durante o tratamento com tionamidas

Após ter iniciado a medicação, deve-se monitorar a função tireoidiana depois de 4 a 6 semanas, principalmente baseando-se em T4L e T3 total, pois o TSH pode ficar bloqueado por vários meses. Enquanto está se procedendo ao ajuste da dose, o ideal é um retorno a cada 1 a 2 meses. Depois que o paciente estiver eutireóideo, a reavaliação pode ser efetuada a cada 3 meses.

Não há consenso sobre o monitoramento de enzimas hepáticas de rotina durante o tratamento. Estudos não demonstraram que essa medida consiga prevenir a hepatite fulminante, mas ainda assim alguns especialistas recomendam o monitoramento. O PTU pode causar elevação leve e transitória de transaminases em um terço dos pacientes. O medicamento deve ser suspenso, se as transaminases estiverem acima de 3 vezes o LSN sem melhora em 1 semana. A hepatotoxicidade com um fármaco não contraindica o uso de outro para tratamento (eles têm mecanismos de hepatotoxicidade diferentes). A hepatotoxicidade do PTU é muito mais hepatocelular (transaminases), enquanto a do MMZ é mais canalicular (fosfatase alcalina, bilirrubinas e GGT).

Não se recomenda a realização periódica de hemograma durante o seguimento, mas apenas se houver evidência de febre ou odinofagia.

Tempo de tratamento

No caso de tratamento de hipertireoidismo por doença de Graves, o uso de tionamidas deve persistir por cerca de 12 a 18 meses, quando deve ser suspenso diante de níveis normais de hormônios tireoidianos para avaliar se o paciente entrou em remissão espontânea do hipertireoidismo, que acontece em 30 a 50% dos casos, sendo a taxa de remissão um pouco menor no caso de crianças. Após a suspensão, deve-se monitorar a função tireoidiana a cada 1 a 3 meses por 12 meses, para se detectar os casos de recidiva da doença precocemente. Após esse período, o paciente deve ser monitorado pelo menos anualmente. Pacientes cujo TRAb se tornou negativo têm maior probabilidade de terem entrado em remissão. A taxa de remissão da doença de Graves é menor em homens, crianças, tabagistas, hipertireoidismos graves (T3 > 500 ng/dℓ), pacientes com TRAb muito positivo, tireoides muito vascularizadas ao *doppler* e com bócios volumosos. A remissão é considerada quando o paciente mantém o eutireoidismo após 1 ano de suspensão das medicações. Se ele voltar a ficar hipertireóideo, pode-se propor um tratamento definitivo, como a radioiodoterapia (RIT) ou a cirurgia, ou ele pode optar por manter o uso contínuo da medicação indefinidamente.

Nos pacientes com hipertireoidismo por nódulo autônomo ou BMNT, o tratamento com tionamidas deve ser por tempo indeterminado, provavelmente por toda a vida, uma vez que a suspensão das tionamidas causará recidiva da hiperprodução hormonal pelas células foliculares autônomas. Por isso, esses pacientes devem ser preferencialmente encaminhados para algum método definitivo de tratamento como RIT ou cirurgia, não sendo as tionamidas a primeira escolha de tratamento nestes casos.

Efeitos colaterais

As tionamidas podem causar efeitos colaterais leves em 1 a 5% dos pacientes tratados, e efeitos colaterais graves em 1% dos casos.

Efeitos colaterais leves. Prurido, *rash*, urticária ou artralgias. Podem ser tratados com anti-histamínico ou mudando o medicamento, podendo haver, no entanto, até 50% de reação cruzada entre o MMZ e o PTU no surgimento desse tipo de sintomatologia. Se ocorrer reação alérgica muito grave, então se recomenda não fazer mais uso de tionamidas.

Efeitos colaterais graves. Hepatotoxicidade (icterícia, colestase, acolia fecal, náuseas, dor abdominal, hepatite fulminante), poliartrite, síndrome *lupus-like*, vasculite ANCA positivo (principalmente com o uso de PTU prolongado), agranulocitose (raro mas muito grave – o paciente deve ser levado ao pronto-socorro para tratamento com antibioticoterapia de amplo espectro associada à administração de fatores de crescimento de granulócitos), anemia aplásica, trombocitopenia, hipoglicemia (MMZ) e teratogenicidade (risco de aplasia cútis, atresia de coanas e de esôfago, fístula traqueoesofágica, anomalias faciais, dentre algumas outras malformações fetais descritas com o uso de MMZ no primeiro trimestre da gestação).

O paciente que vai iniciar o uso de tionamidas sempre deve ser alertado sobre as possíveis reações adversas, especialmente sobre o risco de reações mais graves, como a hepatite e a agranulocitose. E, por isso, sempre deve suspender a medicação imediatamente e procurar o médico, em caso de odinofagia ou febre após o início das tionamidas para coleta de hemograma, ou no caso de icterícia ou outros sinais ou sintomas de hepatite fulminante.

Contraindicações

Agranulocitose por alguma das duas medicações no passado (contraindica o uso de qualquer uma delas posteriormente) ou outro efeito colateral grave com uma das tionamidas no passado (exceto a hepatotoxicidade, que contraindica apenas a repetição de uso do mesmo fármaco, mas não contraindica o uso de outra tionamida, já que elas têm mecanismos distintos de hepatotoxicidade). Estar no primeiro trimestre de gestação contraindica o uso do MMZ.

Contagem de neutrófilos < 500 neutrófilos/mm^3 e transaminases acima de 5 vezes o LSN também contraindicam o uso das tionamidas.

Radioiodoterapia

A RIT é um tratamento no qual o paciente recebe uma dose oral de iodo radioativo (I^{131}), que irá se concentrar nos tecidos mais ávidos por iodo no organismo e causar a destruição actínica desses tecidos, ou seja, causa uma tireoidite destrutiva. Dessa maneira, consegue-se reduzir a produção hormonal pela glândula, que se torna hipofuncionante, na maioria das vezes, depois de alguns meses ou anos do tratamento.

Tem a vantagem de ser um tratamento definitivo e muito eficaz, com baixas taxas de recidiva (10 a 20%), geralmente muito bem tolerado, capaz de trocar o hipertireoidismo, que é uma doença de morbidade bem maior e de controle mais difícil, pelo eutireoidismo ou hipotireoidismo, que é uma doença de controle muito mais fácil e morbimortalidade muito menor.

A RIT deve ser a opção de escolha de tratamento para os casos de doença de Plummer ou BMNT (que, ao contrário da doença de Graves, não apresentam remissão espontânea com o uso de tionamidas, já que sua causa não é autoimune), para os casos de recidiva pós-curso de tratamento com tionamidas, para pacientes com contraindicação ao tratamento com tionamidas e cirúrgico e para aquelas que precisam obter controle rápido do hipertireoidismo ou que queiram engravidar depois de 1 ano do tratamento e desejam reduzir o risco de evoluírem com hipertireoidismo gestacional ou pós-parto.

Pacientes com hipertireoidismo significativamente sintomático, idosos ou com comorbidades com alto risco de se manterem muito tempo em hipertireoidismo (arritmias, fibrilação atrial, ICC etc.) devem ser tratados com betabloqueador associado ou não às tionamidas enquanto aguardam a dose de radioiodo (RAI). Caso estejam estáveis e pouco sintomáticos, podem ser encaminhados diretamente para a RIT sem necessidade de controle prévio do hipertireoidismo. Prefere-se inclusive que o paciente seja encaminhado para a RIT em pleno hipertireoidismo, para que a tireoide esteja ávida pelo iodo radioativo e tenha, portanto, uma alta captação, de modo que a irradiação sobre a glândula seja mais efetiva. Caso se opte pelo tratamento prévio com tionamidas, deve-se orientar a suspensão da tionamida entre 7 e 14 dias antes da dose de iodo, visando encaminhar o paciente à RIT com pelo menos um hipertireoidismo leve (T4L entre 1,5 a 2 ng/dℓ, p. ex.), mas nunca em eutireoidismo, pois, neste caso, a captação do iodo radioativo pela glândula será menor.

Apesar de o tratamento prévio com MMZ não interferir no resultado da RIT, alguns estudos sugerem que o tratamento prévio do hipertireoidismo com PTU pode prejudicar a resposta a um futuro tratamento com RIT, sendo este um dos motivos pelos quais o MMZ deve ser preferível ao PTU como escolha de tratamento do hipertireoidismo.

Prescrição e orientação do paciente que receberá radioiodoterapia

Encaminha-se o paciente a um centro de medicina nuclear com pedido de tratamento de hipertireoidismo com I^{131}. A dose de I^{131} geralmente é calculada no próprio centro de medicina nuclear, baseada no tamanho da glândula à USG e na captação de radioiodo na cintilografia de tireoide, portanto certifique-se de que o paciente já tenha esses resultados em mãos, caso contrário solicite-os antes de marcar a RIT. Geralmente, calcula-se a dose da seguinte maneira: peso da glândula × dose por grama (50 a 200 mcCi/g)/captação em 24 h (em %).

Divide-se o resultado por 1.000 para transformar mcCi em mCi. Geralmente é necessário fazer uma dose > 150 mcCi/g de tecido tireoidiano para obter o hipotireoidismo. Por isso, costuma-se calcular 150 a 200 mcCi por grama de tecido tireoidiano. As doses habitualmente utilizadas para tratamento do hipertireoidismo são 10 a 30 mCi.

A dose de RAI em BMNT e adenoma tóxico geralmente é maior do que a dose de RIT para doença de Graves, uma vez que a captação das glândulas é bem menor nas primeiras duas condições. Em casos de captações mais baixas, o Consenso Brasileiro de Hipertireoidismo de 2013 sugere que possa ser feita dose de Thyrogen (TSH recombinante) previamente à RIT para otimizar sua eficácia. A dose de RIT pode causar reduções de até 40 a 50% no tamanho dos bócios após 6 a 36 meses, podendo cursar com melhora nos sintomas compressivos nos casos de BMNT muito volumosos.

Preparo pré-RIT

Orienta-se o paciente a suspender a tionamida, caso esteja em uso, cerca de 7 a 14 dias antes da dose de iodo e a fazer dieta pobre em iodo por 14 dias antes da dose de iodo (geralmente os próprios centros de medicina nuclear já entregam ao paciente por escrito as orientações dietéticas). Ao contrário da American Thyroid Association (ATA), o Consenso Brasileiro de Hipertireoidismo de 2013 não considera necessária a prescrição de dieta pobre em iodo para os pacientes que se submeterão à RIT para tratamento de hipertireoidismo. O centro de medicina nuclear geralmente faz a coleta de gonadotrofina coriônica humana beta (beta-hCG) e TSH antes de realizar a dose de RIT, para se certificar de que a paciente não está grávida e de que o paciente suspendeu a tionamida, estando em hipertireoidismo (portanto, com a glândula ávida por iodo) antes da dose de RAI.

No dia da RIT

O paciente recebe a dose calculada em forma de comprimido ou líquido e pode voltar para casa, onde deve observar alguns cuidados.

Cuidados pós-RIT

Nas primeiras 48 h, deve evitar contato a menos de 1 m com crianças ou gestantes, além de evitar frequentar locais com muitas pessoas (como mercados, *shoppings*, cinemas, metrôs e ônibus), procurar dormir em um quarto sozinho, dar duas a três descargas no vaso sanitário após a utilização, lavar suas roupas separadamente e não compartilhar talheres, pratos, copos ou utensílios de uso pessoal. Após 48 h, pode voltar a trabalhar e levar vida normal, mas deve evitar contato próximo com crianças e gestantes durante 7 dias.

Pacientes com quadro de oftalmopatia de Graves moderada ou grave fora de atividade ou com alto risco para desenvolvimento de oftalmopatia (homens, > 60 anos, tabagistas, com TRAb elevado e T3 > 325 a 500 ng/dℓ) devem fazer profilaxia com prednisona 0,5 mg/kg/dia durante, pelo menos, 30 dias após a dose de RIT, com desmame progressivo do corticoide nos 2 meses seguintes. Pacientes com oftalmopatia grave em atividade têm contraindicação à realização da RIT, devido ao risco de piora da oftalmopatia. Para classificação da oftalmopatia de Graves, ver o Capítulo 62 – Oftalmopatia de Graves.

Alguns centros recomendam a reintrodução do tratamento com MMZ 7 dias após a dose de iodo, visando reduzir a sintomatologia de tireotoxicose, que pode acontecer nos dias após a dose, porém muitos centros recomendam não reintroduzir as tionamidas, mas apenas retornar ambulatoriamente com nova prova de função tireoidiana após 6 a 8 semanas da dose de RIT, para avaliar a necessidade de reposição com levotiroxina.

Efeitos colaterais

O pico da tireoidite actínica ocorre após 15 a 30 dias da dose de RAI. Nesta fase, o paciente pode ter alguma dor e edema cervical e inflamação da glândula, podendo ainda ter um pouco de tireotoxicose pela liberação de hormônios pré-formados (taquicardia, tremores, mal-estar). Raramente podem ocorrer estridor, disfagia e dispneia. Se apresentar sintomas dolorosos, esses podem ser tratados com anti-inflamatórios não esteroides (AINE) ou corticoide.

A RIT causa grande liberação de antígenos tireoidianos nos dias subsequentes à dose, podendo, por isso, cursar com aumento dos autoanticorpos e piora do TRAb nos próximos 3 meses, e agravar a oftalmopatia de Graves, se presente, ou até desencadeá-la, se houver fatores de risco adicionais.

A RIT traz um pequeno risco de hipogonadismo hipergonadotrófico nos meses seguintes à RIT, que é dose-dependente, e na grande maioria das vezes é reversível após alguns meses. É preciso aguardar idealmente 6 meses (homens) ou 12 meses (mulheres) para ter filhos.

Apesar de, até o momento, não haver comprovação de maior incidência de câncer de tireoide ou mortalidade por outros tipos de câncer na população submetida à RIT, estudos mostraram maior incidência de alguns tipos de tumores nos 5 anos que sucedem a terapia com RAI, como tumores malignos de estômago, rins e mama, principalmente na população acima de 60 anos.

Seguimento pós-RIT

Nas próximas consultas, avalia-se a necessidade de introduzir tratamento com levotiroxina, caso o paciente evolua com hipotireoidismo, ou de reintroduzir tionamidas, caso não haja resolução do hipertireoidismo nos próximos meses. Lembre-se, nesses casos, de se guiar principalmente por T4 livre e T3 total, pois o TSH pode ficar bloqueado ainda por alguns meses. Deve-se reavaliar o paciente com provas de função tireoidiana cerca de 4 a 8 semanas após a RIT. É necessário, portanto, solicitar um TSH, T4L e opcionalmente T3 total cerca de 6 semanas após a RIT, e depois a cada 1 a 2 meses até a estabilização da função tireoidiana. A grande maioria dos pacientes já melhora do hipertireoidismo em 1 a 2 meses, e evolui para hipotireoidismo em 4 a 6 meses, mas isso pode levar até 1 ano.

Depois de o paciente atingir o equilíbrio em eutireoidismo, pode-se passar a ter consultas com provas de função tireoidianas anuais. Se ele permanecer hipertireóideo após 1 a 2 meses de RIT (primeira avaliação pós-RIT), reintroduz-se a tionamida enquanto se aguarda a remissão após 6 a 12 meses da RIT. Essa conduta deve ser baseada nos valores elevados de T4 livre e T3 total, e não no valor suprimido de TSH que pode permanecer assim por muitos meses.

Caso não haja remissão do hipertireoidismo após 6 a 12 meses da RIT, pode-se

repetir o RAI, sempre com dose de 30 mCi, nestes casos. Idealmente, deve-se esperar até 12 meses sem remissão. Nos casos de resistência a múltiplas doses de RIT, deve-se considerar o tratamento cirúrgico.

Os fatores que aumentam o risco de falência da RIT são: homens, tabagistas, bócios muito grandes > 50 g, níveis de T3 muito elevados > 500 ng/dℓ ao diagnóstico e TRAb muito elevado.

Contraindicações

- Gestantes e mulheres que queiram engravidar nos próximos 6 a 12 meses: a RIT não pode ser realizada em uma gestante, pelo risco de queimar a tireoide fetal após 10 semanas de idade gestacional, além de aumentar o risco de neoplasias e de retardamento intelectual no feto. Deve-se esperar pelo menos 6 a 12 meses para engravidar após a RIT, para evitar oscilações de função tireoidiana, que costumam ocorrer no primeiro ano pós-RIT, durante uma eventual gestação
- Lactantes: o radioiodo acumula-se na mama da lactante, aumentando o risco de desenvolvimento de carcinoma de mama futuramente. Caso opte por fazer RIT em uma mulher que esteja amamentando, deve-se suspender o aleitamento por 6 semanas antes da realização da RIT, para reduzir o risco de carcinoma de mama na mulher por acúmulo do iodo radioativo nas glândulas mamárias
- Crianças com < 5 anos: risco teórico de malformações, déficit de desenvolvimento e câncer de tireoide nessa faixa etária. Em crianças entre 5 e 10 anos, pode-se utilizar a RIT, desde que a dose calculada seja < 10 mCi. Em crianças com > 10 anos, deve-se calcular a dose utilizando > 160 mcCi/g de tecido tireoidiano. Ao se dar alta dose, o objetivo é alcançar hipotireoidismo, e não eutireoidismo, pois o uso de baixa dose de radiação na infância deixa uma parcela de tecido tireoidiano viável com maior risco de desenvolver nódulos e carcinoma de tireoide ao longo da vida. Portanto, sempre se deve calcular doses > 160 mcCi/g de tecido nessa faixa etária. É preciso deixar a criança eutireóidea antes do RAI, pois foram descritos alguns casos de crise tireotóxica em crianças submetidas ao procedimento em hipertireoidismo. Por isso, mantém-se MMZ até 3 a 5 dias antes do dia da dose da RIT nessa faixa etária
- Pacientes com nódulo tireoidiano suspeito: deve-se excluir completamente a possibilidade de câncer de tireoide antes da RIT, pois a punção de um nódulo de

tireoide pós-RIT pode vir com material bastante distorcido e prejudicado. Portanto, na presença de um nódulo frio suspeito, faz-se a punção do nódulo antes do RAI e, se a citologia for suspeita, opta-se pelo tratamento cirúrgico
- Oftalmopatia de Graves grave, com risco de perda de visão, em atividade
- Glândulas que não mostram grande captação à cintilografia
- Pessoas que não possam seguir as orientações de segurança pós-exposição ao mater radioativo.

Cirurgia

O tratamento cirúrgico deve ser indicado para pacientes com hipertireoidismo na presença de câncer de tireoide ou nódulo suspeito ou naqueles que não obtiveram controle com os outros tipos de tratamento ou tenham algum tipo de contraindicação aos tipos menos invasivos de tratamento disponíveis na atualidade. Também deve ser indicado nos casos de hipertireoidismo associado a hiperparatireoidismo primário com indicação cirúrgica, ou nos casos de bócios muito volumosos apresentando sintomas compressivos (principalmente bócios > 80 g), em gestantes que não tenham adquirido controle do hipertireoidismo com o uso das tionamidas ou tenham apresentado algum tipo de reação grave a esses medicamentos, mulheres que pretendam engravidar no ano seguinte que tenham algum tipo de contraindicação ao uso das tionamidas, entre alguns outros casos, como escolha do paciente.

Preparo pré-operatório

O paciente deve, sempre que possível, ser encaminhado eutireóideo para a cirurgia (faz-se o tratamento prévio com tionamidas), para evitar crise tireotóxica pelos agentes anestésicos e pela manipulação cirúrgica. Ainda, nos casos de doença de Graves, quando as tireoides costumam ser grandes e ricamente vascularizadas, deve-se idealmente administrar iodeto de potássio ou lugol (ou algum agente iodado) nos dias imediatamente precedentes à data cirúrgica, para ajudar na redução da vascularização da glândula e do sangramento no intraoperatório (o lugol reduz a velocidade de pico sistólico da artéria tireoidiana, de maneira comprovadamente inferior ao *doppler*).

- Lugol (8 mg de iodo/gota): 5 a 7 gotas, VO, 3 vezes/dia durante 10 dias antes da cirurgia (podem ser colocadas em água ou suco)

- Iodeto de potássio (50 mg de iodo/gota): 1 gota 3 vezes/dia durante 10 dias antes da cirurgia.

Geralmente é solicitada laringoscopia no pré-operatório, para avaliar se há paralisia de cordas vocais prévia (o que deve fazer o cirurgião redobrar sua atenção para não lesar o nervo laríngeo recorrente, sob o risco de não conseguir extubar o paciente), e se há traqueomalácia pelo bócio, que pode também dificultar a extubação.

Cirurgia

Geralmente é realizada tireoidectomia total ou quase total, dependendo da presença ou não de câncer de tireoide ou de nódulo suspeito. O risco de recidiva é praticamente zero, se for realizada a tireoidectomia total, e varia de 5 a 20% nos casos de tireoidectomia quase total.

Cuidados no pós-operatório

As tionamidas devem ser suspensas logo após a cirurgia, quando o tratamento com levotiroxina deve ser prontamente iniciado (1,6 µg/kg/dia aproximadamente). Deve-se fazer o monitoramento pós-operatório do cálcio e paratormônio (PTH),com suplementação com cálcio e calcitriol, conforme os resultados laboratoriais, uma vez que até 30% dos casos podem evoluir com hipoparatireoidismo transitório pós-cirúrgico, e alguns evoluem com hipoparatireoidismo permanente. Deve-se sempre avaliar os sinais e sintomas de hipocalcemia no pós-operatório, como caimbras, parestesias, sinais de Chvostek (espasmos dos músculos faciais em resposta à percussão do nervo facial na região zigomática) e Trousseau (espasmos carpais com a oclusão da artéria braquial – este teste é realizado mantendo-se o manguito de pressão arterial insuflado 20 mmHg acima da pressão arterial sistólica do paciente durante 3 min e observando se ocorre fechamento da mão com adução do polegar).

Riscos cirúrgicos

Paralisia do nervo laríngeo recorrente (0,9%), hipoparatireoidismo transitório (7 a 30%) ou permanente (1%), sangramentos, infecções e riscos inerentes à anestesia.

Contraindicações

Pacientes com comorbidades importantes que tornem seu risco cirúrgico proibitivo. Pacientes que já tenham sido submetidos a cirurgias cervicais prévias ou irradiação cervical prévia sem contraindicação absoluta ao procedimento cirúrgico, mas este será de dificuldade bem maior pela fibrose e distorção da anatomia local, de forma que se possível seria melhor optar por outro tipo de tratamento nesses casos. Deve ser evitado também durante a gestação, por risco de teratogenicidade de agentes anestésicos no primeiro trimestre e risco de parto prematuro no terceiro trimestre. Se necessário e possível, opta-se por operar no segundo trimestre da gestação.

O tratamento cirúrgico apresenta uma taxa de < 1% de recidiva. Nos casos de recidiva, opta-se por RIT, uma vez que a reoperação tem taxas de complicação muito maiores que a primeira abordagem cirúrgica cervical.

Escleroterapia de nódulos ou cistos

A escleroterapia de cistos autônomos com injeção de etanol ou a ablação com *laser* ou radiofrequência de nódulos sólidos autônomos são opções eficazes, baratas e seguras de tratamento para nódulos ou cistos autônomos em pacientes que tiverem contraindicação ou não queiram ser submetidos aos tipos mais tradicionais de tratamento (iodo ou cirurgia).

Crise tireotóxica

A crise tireotóxica é uma situação clínica grave, causada pelo excesso de hormônios tireoidianos circulantes, que resulta em uma rica sintomatologia nos sistemas cardiovascular, gastrintestinal, neurológico e hepático. Seu diagnóstico é feito de acordo com uma pontuação na escala de Burch e Wartofsky, que considera os seguintes parâmetros: temperatura, frequência cardíaca, presença ou não de fibrilação atrial e ICC, disfunção hepática ou gastrintestinal, disfunção de sistema nervoso central e presença de fator precipitante (Tabela 61.1).

Geralmente a crise tireotóxica ocorre em paciente com hipertireoidismo que interrompe o uso das medicações ou tem algum fator precipitante, como cirurgia, infecção, doença aguda, estresse agudo, RIT, exposição a grande quantidade de iodo etc.

Tratamento

- PTU 500 a 1.000 mg VO em bolus + 200 a 400 mg VO a cada 4 a 6 h:
  - Bloqueia a síntese e a liberação de hormônio
  - Bloqueia a deiodinase tipo 1
  - Opção: MMZ 80 mg VO em*bolus* + 20 mg VO a cada 4 a 6 h (não bloqueia a deiodinase tipo 1)
- Lugol 5 gotas VO, 6/6 h. Iniciar 1 h após a ingestão: da tionamida, para evitar fornec mais substrato à síntese de hormônio tireoidiano:
  - Bloqueia a síntese do hormônio
  - Bloqueia a liberação do hormônio formado
  - Opção: iodeto de potássio, 1 gota a cada 6 a 8 h
- Propranolol, 60 a 80 mg VO, 4/4 h:
  - Melhora os sintomas adrenérgicos
  - Bloqueia com deiodinase tipo 1
  - Opção: atenolol, 50 a 200 mg/dia
- Hidrocortisona 300 mg IV + 100 mg IV 8/8 h:
  - Bloqueia a deiodinase tipo 1
  - Previne a insuficiência adrenal secundária
  - Opção: dexametasona 2 mg IV, 6/6 h
- Suportes volêmico, respiratório, pressórico, antitérmico etc.
- Suporte intensivo
- Evitar o uso de ácido acetilsalicílico (AAS), pois aumenta a fração de hormônios tireoidianos livres
- O Consenso Brasileiro recomenda a oferta nestas situações de multiviamínicos, particularmente a tiamina
- Casos extremos: plasmaférese e colestiramina, para reduzir a circulação êntero-hepática dos hormônios tireoidianos.

Tabela 61.1 Índice de Burch e Wartofsky para crise tireotóxica.

Temperatura (°C)	Pontos	Taquicardia (bpm)	Pontos

37,2 a 37,7	5	100 a 109	5
37,8 a 38,3	10	110 a 119	10
38,4 a 38,8	15	120 a 129	15
38,8 a 39,4	20	130 a 139	20
39,5 a 39,9	25	≥ 140	25
≥ 40	30		
Alterações do sistema nervoso central	**Pontos**	**Insuficiência cardíaca**	**Pontos**
Ausente	0	Ausente	0
Leve: agitação	10	Leve: edema de membros inferiores	5
Moderada: *delirium*, psicose	20	Moderada: congestão pulmonar	10
Grave: convulsão, coma	30	Grave: edema agudo de pulmão	15
Disfunção do trato gastrintestinal	**Pontos**	**Fibrilação atrial**	**Pontos**
Ausente	0	Ausente	0
Moderada: diarreia, náuseas, vômitos, dor	10	Presente	10
		Fator precipitante	**Pontos**
Grave: icterícia	20	Ausente	0
		Presente	10
Escore			
< 25 pontos: crise tireotóxica improvável			

25 a 44 pontos: crise tireotóxica possível

≥ 45 pontos: crise tireotóxica

Pacientes que desenvolverem reações adversas graves ao uso das tionamidas devem ser preparados durante 5 a 7 dias com corticoides, betabloqueadores e soluções iodadas para serem submetidos à tireoidectomia total.

Hipertireoidismo subclínico

Definição. TSH baixo com T3 e T4 normais.

Prevalência. 0,7 a 1% da população.

Etiologias. Doença de Graves, BMNT (principal causa em idosos), adenoma tóxico outros.

Diagnósticos diferenciais. Hipotireoidismo central, uso de corticoides, síndrome do eutireóideo doente e tireoidite.

Consequências. Aumento no risco de fibrilação atrial, taquiarritmias, descompensações de ICC, osteoporose e sintomas de hipertireoidismo.

Conduta

- O exame deve ser repetido em 3 a 6 meses. Muitos pacientes entram em remissão espontaneamente, sobretudo se o TSH estiver > 0,05 mUI/ℓ
- Se o paciente mantiver TSH < 0,10 mUIℓ, deve-se considerar tratamento do hipertireoidismo subclínico se houver:
  - > 65 anos
  - Cardiopatias, arritmias ou fatores de risco para cardiopatia
  - Mulheres pós-menopausa em risco de osteoporose, sem uso de bisfosfonatos ou terapia de reposição hormonal, ou já com diagnóstico de osteoporose
  - Sintomas de hipertireoidismo.

Ainda não há evidências sobre os benefícios do tratamento do hipertireoidismo subclínico em pacientes com < 65 anos sem comorbidades e em mulheres pré-menopausa. Também não há consenso sobre tratar ou não o hipertireoidismo subclínico quando o TSH estiver em 0,1 a 0,5.

Se a opção for o tratamento, este deve seguir as mesmas orientações do hipertireoidismo clínico. A RIT seria uma boa alternativa para idosos com BMNT. As tionamidas podem ser consideradas em jovens com doença de Graves (maior chance de remissão) e a cirurgia deve ser considerada se houver sintomas compressivos ou risco de malignidade. Usam-se os betabloqueadores, se houver sintomas de hipertireoidismo.

Sugestões de leitura

Andrade VA et al. Tratamento do hipertireoidismo na doença de Graves. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2001;45(6).

Bahn RS et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. The American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists Taskforce on hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2011;21(6).

Barbesino G, Tomer Y. Clinical utility of TSH receptor antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:2247-55.

Brandt F et al. A critical review and meta-analysis of the association between overt hyperthyroidism and mortality. *European Journal of Endocrinology.* 2011;165:491-7.

Maia AL et al. Consenso brasileiro para o diagnóstico e tratamento do hipertireoidismo: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia.*Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013;57(3).

Maia AL, Vaisman M.*Hipertireoidismo.* Projeto Diretrizes. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. 23/06/2006.

McKeown NJ. Hyperthyroidism. *Emerg Med Clin N Am.* 2005; 23:669-85.

Ross DS. Diagnosis of hyperthyroidism. *UptoDate.*

Ross DS. Overview of clinical manifestations of hyperthyroidism in adults. *UptoDate.*

62

Oftalmopatia de Graves

Definição e quadro clínico

A oftalmopatia de Graves é uma doença inflamatória de origem autoimune que acomete a órbita ocular, causando hipertrofia da musculatura orbitária, proptose, exoftalmo, lagoftalmo (o olho não consegue se fechar completamente), eritema, ressecamento conjuntival e retração palpebral, caracterizada pelo aparecimento da esclera do olho acima da pupila. Pode causar grande comprometimento visual, com alteração da motilidade ocular extrínseca, diplopia, fotofobia, compressão de nervo óptico, ressecamento com dor e ardor ocular, lacrimejamento, perda de acuidade visual, embaçamento visual, entre outros sintomas. Geralmente é bilateral, mas algumas vezes o acometimento pode ser unilateral.

Alguns sinais, como a retração palpebral, o *lid-lag* (retardo na descida da pálpebra superior quando o globo ocular é movido para baixo) e o olhar fixo assustado indicam hiperatividade adrenérgica, que podem, portanto, estar presentes em qualquer tipo de tireotoxicose, ou mesmo em outras situações de hiperatividade adrenérgica no organismo, não necessariamente na doença de Graves. Já sinais como hiperemia palpebral e conjuntival, edema palpebral, quemose (edema da conjuntiva), edema de carúnculas, paralisia de musculatura extrínseca ocular e exoftalmia são mais específicos do acometimento autoimune da órbita, ou seja, da oftalmopatia da doença de Graves.

A oftalmopatia de Graves ocorre geralmente um pouco antes (20%) ou logo após o início das manifestações clínicas da doença de Graves. Estudos sugerem que ela ocorra em até 50% dos pacientes com doença de Graves, sendo clinicamente relevante em 20 a 30% dos casos. A oftalmopatia fica em atividade por um período de alguns meses até um máximo de 3 anos, com um pico de atividade que em geral ocorre em aproximadamente 12 meses do seu início.

Fisiopatologia

A oftalmopatia de Graves geralmente ocorre em pacientes com autoanticorpo estimulador do receptor do hormônio tireoestimulante (TRAb) positivo, mas há casos descritos em que não se detectou a presença desse autoanticorpo, de modo que se cogita a hipótese de que outros autoanticorpos não dosáveis atualmente também possam estar relacionados com a patogênese dessa complicação.

O TRAb pode ter reação cruzada com a gordura, a musculatura e os fibroblastos retro-orbitários, causando reação inflamatória local, edema, eritema e exoftalmia.

Alguns pacientes podem ter a oftalmopatia de Graves devido à presença de TRAb mesmo na ausência do hipertireoidismo (doença de Graves eutireóidea). Além disso, em pacientes que trataram o hipertireoidismo com radioiodo e ficaram em hipotireoidismo, sabe-se que o hipotireoidismo descompensado também é um fator de risco para a piora da oftalmopatia, uma vez que além de haver piora do edema e da retenção hídrica, que ocorre naturalmente no hipotireoidismo, o hormônio tireoestimulante (TSH) aumentado do hipotireoidismo também se liga aos mesmos receptores que o TRAb na musculatura retro-orbitária, podendo estimulá-la e causar os mesmos efeitos deletérios aos olhos. Dez por cento dos pacientes com hipotireoidismo de Hashimoto podem ter oftalmopatia de Graves, provavelmente pelo aumento do TSH e pela presença de autoanticorpos não dosados.

Fatores de risco

- Sexo masculino
- Idade > 60 anos
- Tabagismo
- Tratamento prévio com radioiodoterapia (RIT)
- TRAb fortemente positivo
- T3 muito elevado (> 325 a 500 ng/dℓ, variando conforme a literatura)
- Hipotireoidismo descompensado pós-RIT
- Genética.

Diagnóstico

O diagnóstico da oftalmopatia de Graves deve ser feito baseando-se na associação entre o quadro clínico, a avaliação oftalmológica e os exames de imagem.

A avaliação da exoftalmia pode ser feita por dois tipos diferentes de exoftalmômetros:

- Exoftalmômetro de Hertel: mais exato, porém mais caro
- Exoftalmômetro de Luddle: mais barato, porém mais impreciso.

Em ambos, deve-se considerar que o normal da medida de um olho é de aproximadamente até 18 mm, podendo ser um pouco mais (20 mm) em negros, e devendo ser um pouco menos em asiáticos. Acima dessas medidas, considera-se que há exoftalmia.

A retração palpebral pode ser um sinal da oftalmopatia aguda (pelo tônus adrenérgico sobre o músculo retrator da pálpebra e sobre o músculo elevador palpebral), mas pode também ser apenas sequelar, pela fibrose dessa musculatura, e neste caso o tratamento terá de ser cirúrgico, com blefaroplastia.

As alterações de movimentação da pupila, decorrentes de dano à musculatura ocular extrínseca, também podem ser agudas, por doença ativa, com edema e inflamação local desta musculatura. Neste caso melhoram com o tratamento clínico. Também podem ser crônicas, pela fibrose local. Neste caso, o tratamento deve ser cirúrgico.

O melhor exame de imagem para avaliação da oftalmopatia de Graves é a ressonância magnética (RM) de órbitas. A RM de órbitas mostra hipertrofia da musculatura ocular extrínseca, que fica com diâmetro aumentado, maior que o diâmetro do nervo óptico, muitas vezes podendo causar compressão desse nervo com diplopia. Pode haver ainda aumento da deposição de tecido fibroadiposo retro-orbitário. Pela RM pode-se fazer diagnóstico diferencial com outras causas de exoftalmo, como a síndrome de Cushing, pseudotumor cerebral, miosite ou celulite retro-orbitária idiopática, tumores primários ou metastáticos para órbita, fístulas no seio cavernoso, doenças granulomatosas com acometimento orbitário, entre outros.

Classificação

Visando a determinar se a oftalmopatia encontra-se ativa ou fora de atividade, uma vez que o tratamento é diferente nessas situações, foi desenvolvido um escore de pontuação denominado Clinical Activity Score (CAS), desenvolvido por Mourits *et al.*, que avalia sete parâmetros de atividade em cada olho. A presença de cada um dos sinais ou sintomas deve somar um ponto, e a presença de três ou mais pontos em determinado olho caracteriza aquele olho como oftalmopatia em atividade.

Devem ser pontuados os seguintes sinais ou sintomas:

- Dor espontânea
- Dor à movimentação ocular
- Hiperemia difusa da conjuntiva
- Hiperemia palpebral
- Edema palpebral
- Quemose (edema conjuntival)
- Edema de carúncula.

A presença de três ou mais pontos determina atividade da oftalmopatia, predizendo maior resposta deste olho ao tratamento com corticoides e/ou imunossupressores.

Além de determinar se a oftalmopatia encontra-se em atividade ou não, é importante classificar a gravidade da manifestação, baseando-se nas alterações de tecidos moles, no grau de proptose, no envolvimento da musculatura extraocular extrínseca, de nervo óptico e córnea. Assim, a gravidade da oftalmopatia de Graves é dividida em:

- Grave: presença de neuropatia óptica ou lesão de córnea. Esses pacientes necessitar de medidas terapêuticas com urgência, para evitar danos irreversíveis à visão
- Moderada: presença de retração palpebral > 2 mm, exoftalmo > 3 mm acima do limi superior aceitável para o sexo e etnia, acometimento importante de tecidos moles periorbitários e diplopia quase constante
- Leve: presença de sinais e sintomas leves, que não costumam incomodar o paciente seu dia a dia. A retração palpebral costuma ser < 2 mm, a exoftalmia menor que 3 mm acima do limite superior aceitável para o sexo e etnia, acometimento mínimo de tecidos periorbitários, diplopia ocasional e sintomas corneanos que melhoram com

o uso de colírios lubrificantes.

Tratamento

Todos os pacientes

O tratamento da oftalmopatia de Graves para todos os pacientes é:

- Estimular a cessação do tabagismo
- Manter o eutireoidismo
- Colírios lubrificantes com lágrimas artificiais, em caso de sintomas de ressecamento conjuntival (Lacrima®, Fresh Tears® etc.)
- Lacrigel® ou Epitezan® para pacientes com lagoftalmo (não conseguem fechar completamente os olhos à noite, de modo a causar ressecamento conjuntival de madrugada): são pomadas oftálmicas com função lubrificante. O paciente deve colocar o equivalente a 1 cm da pomada dentro do olho que tenha lagoftalmo logo antes de dormir, para não ressecar o olho durante a noite
- Fazer profilaxia com corticoterapia (prednisona 0,3 a 0,5 mg/kg/dia durante 30 dias após RIT com desmame nos 2 meses posteriores) para os pacientes com oftalmopatia moderada a grave fora de atividade ou alto risco de desenvolvimento de oftalmopatia que sejam encaminhados para a RIT para tratamento do hipertireoidismo
- Óculos escuros, em caso de fotofobia.

Pacientes com oftalmopatia ativa

O tratamento da oftalmopatia de Graves para pacientes com CAS $\geq$ 3 (oftalmopatia ativa) é:

- Corticoterapia oral: prednisona 40 mg/dia (ou 0,5 a 1 mg/kg/dia) via oral (VO), 1 vez/dia, durante 30 dias, com desmame progressivo posterior nos próximos 2 meses
- Corticoterapia intravenosa (IV): há vários esquemas descritos, desde pulso com metilprednisolona 1 g IV por 3 dias consecutivos, com repetição após 4 a 6 semanas, até pulsos com doses de 500 mg IV por 3 dias consecutivos repetidos a intervalos de 4 a 6 semanas até doses cumulativas de 4,5 a 6 g de

metilprednisolona, entre outros esquemas possíveis. Deve-se atentar para os riscos da corticoterapia IV, como hepatotoxicidade, hipertensão, hiperglicemia, psicoses, epigastralgia, infecções sistêmicas pela imunossupressão, desequilíbrios hidreletrolíticos, perda de massa óssea etc. Apesar dos maiores riscos sistêmicos, os estudos mostram a corticoterapia IV como mais efetiva em controlar a atividade da oftalmopatia do que a corticoterapia oral

- Radioterapia ocular: a radioterapia com 10 a 20 Gy em cada olho parece ter um efei com eficácia semelhante ao da corticoterapia em casos de pacientes com oftalmopatia ativa. Não tem tanto efeito nos pacientes em que os danos oculares já são cicatriciais, e não mais por atividade da doença. Parece que a associação de corticoterapia com radioterapia ocular tem um efeito ainda melhor do que cada tipo de terapia isoladamente. Esse tratamento deve ser evitado em casos de pacientes jovens (< 35 anos), devido ao possível potencial carcinogênico futuro, pacientes com retinopatia diabética proliferativa e pacientes com hipertensão mal controlada, devido ao risco de dano adicional à retina
- Imunossupressores: alguns fármacos com efeito imunossupressor, como ciclosporina azatioprina, rituximabe, interferon-alfa, imunoglobulinas e análogos de somatostatina, têm sido estudados como potencialmente úteis para a redução da dose de glicocorticoides utilizados tradicionalmente, mas ainda sem protocolos bem estabelecidos
- Tratamento cirúrgico: deve ser reservado aos pacientes com doença ativa grave que não obtiverem melhora da lesão de nervo óptico após 2 semanas de tratamento com corticoterapia IV. Nestes casos, procede-se à cirurgia de descompressão ocular. O tratamento cirúrgico é também uma opção para aqueles pacientes com CAS < 3 com sequelas oculares que não respondem aos corticoides ou imunossupressores, como retração palpebral importante, exoftalmia com lagoftalmo importante etc.
- Os pacientes com CAS ≥ 3 têm contraindicação à realização de RIT, pelo aumento d risco de piora da oftalmopatia nessas situações.

Profilaxia

Em pacientes que serão submetidos à RIT para tratamento de hipertireoidismo pode haver grande liberação de antígenos tireoidianos logo após a dose de iodo, causando

aumento da autoimunidade (aumento do TRAb, com pico sérico cerca de 3 meses após o radioiodo) e piora da inflamação retro-orbitária, causando surgimento ou agravamento da oftalmopatia de Graves (risco de 15 a 40%). Por esse motivo, pacientes com oftalmopatia de Graves grave em atividade têm contraindicação à RIT. Pacientes com oftalmopatia ativa leve a moderada podem fazer RIT, desde que com profilaxia com corticoide.

Alguns autores recomendam que pacientes sem oftalmopatia de Graves, mas de alto risco para desenvolvimento desse acometimento (homens com > 60 anos, tabagistas, com T3 > 325 a 500 ng/dℓ e TRAb muito elevado), também recebam profilaxia com corticoide, caso estejam em programação para tratamento com radioiodo.

Realização da profilaxia

Para a profilaxia, deve-se utilizar prednisona 0,3 a 0,5 mg/kg/dia a partir do dia da dose da RIT (ou 1 dia antes) até 30 dias após, com posterior desmame gradual do medicamento pelos próximos 2 meses. Geralmente essa profilaxia consegue evitar a exacerbação da oftalmopatia em pacientes com doença preexistente, bem como evita seu surgimento em pessoas de alto risco para tal. Observou-se que o uso de corticoide reduz a meia-vida do radioiodo na tireoide por aumentar a excreção urinária de iodo, porém não há relatos de que a dose de prednisona reduza a eficácia do RAI sobre a tireoide, não sendo necessário aumentar a dose do RAI por causa dessa profilaxia.

Oftalmopatia leve

- Inativa: dados da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) de 2013 recomendam fazer profilaxia se houver fatores de risco, mas a ATA não recomenda fazer profilaxia nesses casos
- Ativa: fazer profilaxia.

Oftalmopatia moderada ou grave

- Inativa: dados da SBEM de 2013 recomendam fazer profilaxia se houver fatores de risco, mas a American Thyroid Association (ATA) não recomenda fazer profilaxia nestes casos
- Ativa: fazer profilaxia.

Oftalmopatia grave com risco de perda de visão

Em caso de oftalmopatia grave com risco de perda de visão, não se deve realizar a RIT.

Sugestões de leitura

Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med.* 2010;362:726-38.

Bartalena L et al. Consensus statement of the European Group on Graves Orbitopathy (EUGOGO) on management GO. *European Journal of Endocrinology.* 2008;158:273-85.

Bartalena L, Tanda ML. Graves ophthalmopathy. *NEJM.* 2009;360(10):994-1001.

Cardoso GP. Oftalmopatia de Graves, sempre um desafio. *Radiol Bras.* 2009;42(4):IX.

Davies TF. Treatment of Graves orbitopathy. *UptoDate.*

Davies TF. Pathogenesis and clinical features of Graves ophthalmopathy. *UptoDate.*

Machado KFS, Garcia MM. Oftalmopatia tireóidea revisitada. *Radiol Bras.* 2009;42:261-6.

Maia AL et al. Consenso brasileiro para o diagnóstico e tratamento do hipertireoidismo: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia.*Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013;57(3).

Teixeira KS. Prolapso de gordura orbitária e oftalmopatia de Graves. *Rev Bras Oftalmol.* 2009; 68(2):103-6.

63

Síndrome do Eutireóideo Doente

Definição

É um conjunto de alterações em provas de função tireoidiana que ocorre em pacientes com acometimentos sistêmicos graves sem doença tireoidiana, chegando a acometer cerca de 70 a 80% daqueles internados em unidades de terapia intensiva. Trata-se de um mecanismo adaptativo do organismo para tentar poupar energia no paciente que se encontra gravemente doente.

Alterações fisiológicas na síndrome do eutireóideo doente

- Inibição da deiodinase 1 e da deiodinase 2 das células periféricas: consequentement ocorre redução da conversão de tiroxina (T4) em tri-iodotironina (T3) sistêmica. A T4 (total e livre) pode permanecer normal ou levemente aumentada no início do quadro, se não houver hipotireoidismo central associado. A redução de T3 é um achado inicial e muito comum no indivíduo doente, aparecendo desde os casos de doenças moderadas até graves, não se restringindo apenas a casos de doenças graves
- Ativação da deiodinase 2 do hipotálamo/hipófise e do sistema nervoso central (SNC ocorre aumento da conversão de T4-T3 no tecido hipotálamo hipofisário, causando um estado de excesso de hormônio tireoidiano local, inibindo a secreção de hormônio liberador de tireotrofina (TRH) e de hormônio tireoestimulante (TSH) que é uma das causas principais para a indução de um hipotireoidismo central. Esse hipotireoidismo central, agora com redução do TSH, já é uma etapa posterior, que acontece em pacientes mais enfermos
- Ativação da deiodinase 3 e aparecimento de sua expressão em tecidos que geralmen não expressam essa enzima, como fígado e músculo esquelético, de modo a

aumentar a inativação de T4 em T3 reverso. Também ocorre em doentes de gravidade moderada a alta, contribuindo para a queda de T3 e o aumento de T3 reverso, que é o achado mais sensível e universal nesses pacientes.

Percebe-se que as adaptações fisiológicas que acontecem as deiodinases do organismo diante de um quadro de doença moderada a grave visam a reduzir a ação dos hormônios tireoidianos sobre os tecidos, buscando obter um estado metabólico mais lento, talvez almejando que o organismo poupe energia para o combate da doença em si, em detrimento do gasto de energia com a atividade metabólica do restante do corpo.

Além das alterações das deiodinases, outras mudanças fisiológicas podem acontecer no grupo de pacientes com doenças graves, contribuindo ainda mais para o quadro de um hipotireoidismo central:

- Redução da leptina (por um estado de desnutrição, falta de energia e estado catabóli do doente crítico) causa redução do TRH, pois a leptina é importante para permitir a adequada secreção de TRH pelo hipotálamo. Isso explica por que pacientes obesos costumam ter um TSH um pouco acima dos valores de referência (pela hiperleptinemia)
- Citocinas inflamatórias produzidas na sepse e nos estados inflamatórios sistêmicos, como interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e interferona-gama, causam redução da produção hipofisária de TSH
- Medicamentos muito utilizados em doentes críticos, como corticoides e dopamina, também inibem a secreção hipofisária de TSH
- Redução da amplitude dos pulsos noturnos de TSH e produção de moléculas de TSH menos ativas, causando um estado de hipotireoidismo central.

No hipotireoidismo central da síndrome do eutireóideo doente, o TSH é baixo porém nunca suprimido, como ocorre em casos de hipertireoidismo franco. Geralmente encontra-se em valores baixos entre 0,1 e 0,5 mUI/ℓ, mas sempre dosáveis. Os hormônios tireoidianos também estão baixos (T3 e T4 totais e livres), à custa de um aumento de T3 reverso (T3r).

Explicações para a queda dos hormônios tireoidianos totais (T3 e T4 totais) na síndrome do eutireóideo doente:

- Hipotireoidismo central
- Redução da ação da deiodinase 1 e aumento da deiodinase 3, reduzindo principalmente a dosagem de T3 e aumentando a de T3r
- Redução das proteínas transportadoras: pela desnutrição e pelo estado inflamatório crônico, ocorre redução da síntese e da meia-vida e aumento da degradação da globulina ligadora de tiroxina (TBG) e das outras proteínas de transporte dos hormônios tireoidianos, como a transtirretina e a albumina, reduzindo a dosagem dos hormônios totais
- Redução da afinidade dos hormônios pelas proteínas transportadoras, devido à presença de muitos ácidos graxos livres (AGL) no sangue pelo estado inflamatório sistêmico, e também pelo uso de medicações, como furosemida, salicilatos e antimicrobianos, que, em doses terapêuticas, podem também competir com o hormônio pela proteína de ligação.

Além de haver hipotireoidismo com redução dos níveis séricos de TSH, T3 e T4 totais e livres, ocorre também redução da própria ação dos hormônios tireoidianos nessa síndrome, pois ela diminui a capacidade de transporte dos hormônios tireoidianos para dentro das células, por algum mecanismo fisiopatológico ainda desconhecido, apesar de o número de transportadores na membrana estar normal ou até aumentado. Ocorre um *up-regulation* desses transportadores em situações em que a concentração dos hormônios esteja reduzida.

Teoricamente, os hormônios livres, se dosados diretamente pelo método de diálise (padrão-ouro), ficam normais ou até discretamente elevados na síndrome do eutireóideo doente, já que as proteínas de ligação estão reduzidas. No entanto, como na grande maioria das vezes se faz a dosagem por meios indiretos, sabe-se que ocorrem grandes alterações nos resultados: pela queda da concentração de TBG, as frações livres dos hormônios tireoidianos podem ficar altas nesses métodos; e pela queda da afinidade da ligação com as proteínas, podem parecer baixas. Portanto, percebe-se que as frações livres dos hormônios tireoidianos, quando dosadas de forma indireta, podem variar muito, aparecendo desde baixas, normais ou até elevadas. No entanto, sabe-se que a alteração que ocorre nos hormônios livres é sempre muito mais discreta que a alteração que ocorre nos hormônios totais.

Quando o paciente doente começa a se recuperar, inicia-se a recuperação do eixo,

de modo que o TSH começa a subir, podendo atingir valores de até 20 mUI/mℓ, geralmente não mais que isso. Depois que todo o eixo vai normalizando, T3 e T4 totais e livres vão subindo de novo, e o T3r vai caindo.

A Tabela 63.1 resume os principais achados encontrados na síndrome do paciente eutireóideo doente.

Doenças psiquiátricas também podem cursar com alterações do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide (HHT), desde alterações com aumento de TSH e de T4 total e livre simulando um hipertireoidismo central, até alterações com redução de TSH e de T3 e T4 totais e livres, à semelhança do hipotireoidismo central que ocorre nas doenças orgânicas críticas. De qualquer maneira, estas alterações são transitórias e melhoram espontaneamente em algumas semanas, não devendo ser tratadas, exceto se for comprovado que são alterações definitivas e primárias e que não se resolvem espontaneamente com conduta expectante durante 2 semanas de observação, sendo, nestes casos, indicado tratamento clínico medicamentoso para a tireoidopatia.

Vários estudos têm sido realizados na tentativa de avaliar se a reposição de hormônio tireoidiano no paciente com síndrome do eutireoidiano doente traz algum benefício clínico ou reduz a mortalidade. Nenhum deles conseguiu comprovar benefício, com exceção de um estudo realizado com pacientes com insuficiência cardíaca (ICC) grave que iriam se submeter ao transplante cardíaco, nos quais a reposição de hormônio tireoidiano conseguiu melhorar a função cardíaca destes pacientes. Portanto, o tratamento com levotiroxina nesta síndrome não é recomendado atualmente, exceto para estes casos de cardiopatia grave na fila de transplante.

Tabela 63.1 Achados encontrados na síndrome do eutireóideo doente.

Eventos	Alteração laboratorial
Inibição da deiodinase 1 e deiodinase 2 (reduz conversão periférica T4 → T3)	↓ T3 total e livre
Ativação da deiodinase 2 no hipotálamo (indução de hipotireoidismo central)	↓ TSH ↓ T4 total e livre
Ativação da deiodinase 3	↑ T3r

Redução das proteínas de ligação	↓ T3 e T4 totais
Fase de recuperação	↑ TSH

Sugestões de leitura

Bockett GJ. Thyroid function and thyroid function tests in non thyroidal illness. *CPD Bulletin: Clinical Biochemistry* 2006;7:107-16.

Brent GA, Hershman JM. Thyroxine therapy in patients with severe nonthyroidal illness and low serum thyroxin concentration. *Journal of Clinic Metab.* 1986;63:1-8.

Gibson SC. The endocrine response o critical illness: update and implications for emergency medicine. *Emerg Med Clin N Am.* 2005;23:909-29.

Glinoer D. Comment on dangerous dogmas in medicine – the non thyroidal illness syndrome. *J Clinic Endocr Metab* 1999;84(6):2262-62.

Warner MH, Beckett GJ. Mechanisms behind the non thyroidal illness syndrome: an update. *Journal of Endocrinology.* 2010;205:1-13.

Wartofsky L, Burman KL, Ringel MD. Trading one “dangerous dogma” for another? Thyroid sick syndrome. *Clinic Endocr Metab J.* 1999;84(5)1759-60.

64

Nódulos de Tireoide

Definição

Um nódulo tireoidiano é uma lesão dentro do parênquima da tireoide que tem características radiologicamente distintas do parênquima ao redor. Pode ser palpável ou não, dependendo de seu tamanho e profundidade e da experiência de quem palpa. Quando não é palpável e é descoberto por acaso em uma USG de tireoide, é chamado de incidentaloma, tendo o mesmo risco de malignidade dos nódulos palpáveis de mesmo tamanho.

Prevalência

A prevalência de nódulos de tireoide na população corresponde a: 5% das mulheres (à palpação), 1% dos homens (à palpação) e 19 a 67% das pessoas acima de 40 anos de idade (à ultrassonografia).

Fatores de risco

Os fatores de risco dos nódulos de tireoide são: sexo feminino, idade superior a 40 anos, deficiência de iodo e história familiar de nódulos de tireoide.

Importância da correta avaliação

Excluir um eventual carcinoma diferenciado de tireoide (CDT), que corresponde a 5 a 15% dos nódulos. Os CDT (papilíferos e foliculares) compreendem de 90 a 95% de todos os cânceres de tireoide, e sua incidência vem aumentando muito nos últimos anos, principalmente de microcarcinomas e carcinomas com menos de 2 cm, provavelmente devido ao uso cada vez mais frequente de ultrassonografia (USG) como rastreio da

população geral. Segundo o Consenso Brasileiro de Nódulos e Câncer Diferenciado de Tireoide publicado em junho de 2013, os cânceres diferenciados de tireoide já são o quarto tipo mais comum de câncer entre mulheres brasileiras.

Teoricamente, apenas os nódulos com mais de 1 cm deveriam ser investigados, pois estes têm chance maior de serem um carcinoma clinicamente significativo. Os nódulos com menos de 1 cm podem até se tratar também de carcinomas (são os chamados microcarcinomas), mas na quase totalidade das vezes são clinicamente insignificantes, assintomáticos e não aumentam a mortalidade. Por isso, a grande maioria dos nódulos com menos de 1 cm deve ser apenas seguido com USG, pois caso cresçam ou mudem suas características e se tornem mais suspeitos, então terão indicação de punção.

Alguns carcinomas com menos de 1 cm raramente podem já causar morbidade e mortalidade, mas como isto é muito raro, não é custo-efetivo investigar esses nódulos. Os nódulos com menos de 1 cm são investigados somente se forem de alto risco por características ultrassonográficas suspeitas, como presença de microcalcificações, ou história clínica de risco, história pessoal ou familiar de câncer de tireoide, irradiação cervical prévia e síndrome genética de risco para carcinoma de tireoide.

Além disso, nódulos encontrados incidentalmente em PET-FDG (tomografia por emissão de pósitrons com 18-fluorodesoxiglicose), realizada para avaliar alguma outra patologia, também devem ser investigados, mesmo quando com menos de 1 cm, pois o risco de malignidade nesses casos é de 33%, maior que o risco de malignidade de um nódulo encontrado incidentalmente em uma USG cervical, e carcinomas de tireoide que apresentam captação na PET-FDG costumam ser mais agressivos. No entanto, a chance de que uma lesão tireoidiana captante na PET seja benigna, principalmente tireoidite, é maior do que a chance de ser um carcinoma, principalmente se a captação for difusa em toda a tireoide.

Investigação

Anamnese

Idade (maior risco de câncer se < 20 ou > 70 anos), sexo (maior risco de malignidade se o nódulo ocorrer em sexo masculino), história pessoal ou familiar de câncer de tireoide, doença genética que aumente o risco de câncer de tireoide [síndrome de

Cowden, polipose adenomatosa familiar, neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (NEM-2), complexo de Carney, síndrome de Pendred etc.], irradiação cervical prévia, irradiação prévia de todo o corpo, exposição à radiação ionizante, tabagismo, crescimento progressivo do tamanho do nódulo, rouquidão ou sintomas compressivos.

Exame físico

Deve-se verificar o tamanho do nódulo, a regularidade, a consistência endurecida, a mobilidade, a aderência aos planos profundos e a presença de linfadenopatia associada.

Exames laboratoriais

Hormônio tireoestimulante

Deve ser solicitado para todo nódulo tireoidiano acima de 1 cm que será investigado. Se o hormônio tireoestimulante (TSH) estiver baixo ou no limite inferior da normalidade, deve-se obter uma cintilografia da tireoide, pois nódulos quentes têm probabilidade muito pequena de malignidade e não precisam ser puncionados. Se o TSH estiver alto ou no limite superior da normalidade, a chance de malignidade do nódulo aumenta e reforça que realmente ele precisa ser investigado.

O TSH é trófico para os nódulos, por isso, na vigência de um nível alto desse hormônio, torna-se mais provável que o nódulo seja maligno. Se o TSH estiver normal também é preciso investigar. Na prática, não há diferença na conduta dos nódulos com TSH normal ou alto.

Anti-TPO (tireoperoxidase)

É coletada apenas se o TSH estiver elevado, para investigar doença autoimune tireoidiana.

Calcitonina

Muito controverso, pois os carcinomas medulares de tireoide (CMT) correspondem a menos de 0,5% dos nódulos de tireoide, representando 5% da totalidade dos cânceres de tireoide. Europeus fazem sua dosagem rotineiramente, e americanos, não. O Consenso Brasileiro sugere pedir calcitonina apenas em pacientes com nódulo tireoidiano e fatores de risco para CMT, como NEM-2 ou história familiar de CMT

Valores de calcitonina acima de 100 pg/mℓ são muito sugestivos de CMT, e abaixo de 10 pg/mℓ são pouco prováveis de se tratar de CMT. Valores intermediários são muito duvidosos e devem ser melhor avaliados com teste de infusão do cálcio ou teste da pentagastrina, que só está disponível na Europa.

É preciso lembrar que os ensaios para dosagem de calcitonina são muito ruins, e que há vários diagnósticos diferenciais para hipercalcitoninemia. Para mais informações, ler o Capítulo 66 – Carcinoma Medular de Tireoide.

Tireoglobulina

Não deve ser realizada, pois não tem valor no diagnóstico diferencial entre neoplasias benignas ou malignas.

Exames de imagem

Ultrassonografia

Deve ser realizada em qualquer paciente com nódulo palpável ou em qualquer suspeita de nódulo tireoidiano levantada por outros exames de imagem, como tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) e PET, pois se sabe que a USG é exame mais sensível dentre todos os outros para a avaliação de nódulos de tireoide. São avaliados: tamanho da glândula, número de nódulos, localização, tamanho dos nódulos, ecogenicidade, heterogeneidade, delimitações, halo, calcificações, vascularização e presença de componente cístico e de linfonodos suspeitos. As características suspeitas de um nódulo à USG são:

- Hipoecogenicidade: o que confere ecogenicidade do nódulo é a quantidade de coloi Por isso, quando está muito hiperecogênico significa que contém muito coloide e isso favorece a benignidade. Quando é mais hipoecogênico, significa que contém maior quantidade de células e menos coloide, e isso sugere maior risco de malignidade
- Bordas irregulares
- Profundidade do nódulo maior que a largura: no corte transversal
- Presença de microcalcificações: torna o nódulo suspeito de carcinoma papilífero, ur vez que as microcalcificações muitas vezes correspondem aos corpos psamomatosos da histopatologia

- Vascularização central (Chammas ≥ 4)
- Linfonodopatia suspeita associada: linfonodo sólido hipoecogênico, arredondado, co diâmetro anteroposterior/superoinferior < 1,5, sem hilo hiperecoico, com vascularização periférica, microcalcificações ou áreas císticas de necrose, bordas irregulares
- IR > 0,77 (índice de resistência). Para saber mais sobre esse índice, ler o Capítulo 5 sobre ultrassom de tireoide
- A presença de halo hipoecogênico no nódulo tireoidiano é um fator preditivo de benignidade no nódulo, mas sua ausência é um fator neutro.

Cintilografia

É realizada se houver nódulo na presença de TSH baixo ou limite inferior, pois nódulos quentes não precisam ser puncionados. Cerca de 10% dos pacientes com nódulos únicos terão um nódulo quente e, por isso, não precisarão de punção. Além disso, no Consenso Brasileiro de Nódulos e Câncer Diferenciado de Tireoide de junho de 2013 recomenda-se também que a cintilografia de tireoide seja realizada nos casos de nódulos com TSH normal e punção aspirativa por agulha fina (PAAF) compatível com classificação Bethesda IV, com vistas a evitar o tratamento cirúrgico de nódulos que aparecerem quentes à cintilografia (mesmo com TSH normal).

A cintilografia de tireoide deve ser realizada preferencialmente com I^{123} (iodo-123) ou I^{131} (iodo-131), uma vez que 3 a 8% dos nódulos hipercaptantes ao pertecnetato na verdade são frios quando avaliados pela captação de iodo. Isto acaba sendo um problema na prática, pois a maioria dos centros realiza a imagem da cintilografia de tireoide com pertecnetato, devido ao seu menor custo, usando o I^{131} em doses bem pequenas apenas para obter o valor da captação de 2 h e de 24 h, já que a meia-vida do tecnécio é de apenas 6 h e, portanto, não pode ser utilizado para obter a captação mais tardia do nódulo.

Elastografia

Esse exame é capaz de avaliar o grau de dureza do nódulo. O transdutor é pressionado no local de interesse, gerando deformações no tecido. Quanto mais deformável (mole) o nódulo, maior a chance de ser benigno. Quanto mais rígido, maior o risco de

malignidade. Geralmente, o resultado aparece em espectro de cores, e os nódulos mais rígidos aparecem em azul, enquanto os mais deformáveis, em vermelho. Portanto, apesar de ainda não estar amplamente disponível e não haver indicação precisa para a sua realização, sabe-se que a elastografia, quando disponível, realizada em conjunto com a USG do nódulo, é capaz de prever com maior acurácia a chance de malignidade desse nódulo.

TC ou RM cervical e de tórax

Têm um papel apenas na avaliação de bócios mergulhantes com componente subesternal mal avaliado pela USG, com o objetivo de avaliar a compressão de estruturas nobres, como traqueia, esôfago ou estruturas adjacentes. A presença de compressão dessas estruturas pode indicar tratamento cirúrgico para o bócio tireoidiano, mesmo com resultado benigno da PAAF. Em tireoides sem componente subesternal, esses exames são desnecessários e não devem ser indicados.

PET-FDG

É um exame que, apesar de caro e ainda pouco disponível, pode ser útil para os casos de avaliação citológica duvidosa, pois nódulos frios à PET têm menor probabilidade de serem malignos nesse contexto. No entanto, pelo seu alto custo e baixa disponibilidade, não costuma ser utilizado e não é recomendado como procedimento de rotina na prática clínica para esse fim.

Punção aspirativa com agulha fina

É o exame padrão-ouro para excluir carcinoma nos nódulos tireoidianos suspeitos que tenham indicação de punção. Idealmente deve ser feita guiada por USG. Punciona-se o nódulo mais suspeito. Se houver vários nódulos com as mesmas características, então punciona-se o maior deles. Nódulos quentes à cintilografia não precisam ser puncionados. Os critérios para puncionar nódulos são os seguintes:

- Nunca se punciona nenhum nódulo com menos de 5 mm, pois a punção de nódulo desse tamanho se torna um procedimento com dificuldade técnica muito grande, além de doloroso
- Não se puncionam cistos simples de tireoide

- Não se puncionam nódulos quentes à cintilografia
- Nódulos de 5 a 10 mm: apenas se houver características muito suspeitas na anamnes (história pessoal ou familiar de câncer de tireoide, antecedente de irradiação cervical ou presença de síndromes genéticas associadas a maior risco de câncer de tireoide), ao exame físico ou à USG (como microcalcificações, Chammas > 4)
- Nódulo > 1 cm: sempre se punciona se for sólido e hipoecogênico. Em nódulos sólic isoecogênicos ou hiperecogênicos, a American Thyroid Association (ATA) considera que também possa ser puncionado, quando acima de 1 cm, a critério do endocrinologista, mas devendo ser sempre puncionado se superior a 1,5 cm. Já o Consenso Brasileiro recomenda que os nódulos sólidos isoecogênicos ou hiperecogênicos só sejam puncionados quando acima de 1,5 cm
- Nódulos > 1,5 cm: sempre se punciona, se o nódulo for sólido isoecogênico ou hiperecogênico. Se for misto, a ATA considera que também pode ser puncionado, quando acima de 1,5 cm, a critério do endocrinologista, mas devendo ser sempre puncionado se > 2 cm. Já o Consenso Brasileiro recomenda que nódulos mistos sć sejam puncionados quando acima de 2 cm
- Nódulos > 2 cm: sempre são puncionados, mesmo que se trate de um nódulo misto o espongiforme
- Qualquer linfonodo suspeito > 5 mm.

Interpretação da PAAF (classificação de Bethesda – 2007)

Bethesda I – Material insatisfatório

Corresponde a 10 a 30% das PAAF e traz 1 a 4% de risco de malignidade. É quando c material obtido pela PAAF é insuficiente (menos de seis grupos foliculares compostos por pelo menos 10 células foliculares bem visualizadas e com aparência benigna em cada uma), com muita hemorragia e pouca célula para avaliação, ou quando a amostra está preparada de forma inadequada, com muito sangue, bolhas de ar e esfregaço espesso, não permitindo uma adequada avaliação.

Constituem exceção a essa classificação, os casos em que haja grande quantidade de células inflamatórias ou muita quantidade de coloide, pois podem ser classificados como benignos, Bethesda II, ou quando em presença de atipias, pois esses casos devem ser classificados como Bethesda III, no mínimo.

Conduta. O nódulo precisa ser repuncionado após 3 a 6 meses. Após repuncionado, 7% pode continuar na classificação Bethesda I, e nesses casos pode-se optar por seguir de perto com USG seriada ou operar. Os casos com riscos clínico e ultrassonográfico mais baixos podem ser seguidos com USG seriadas, enquanto os casos com risco clínico ou ultrassonográficos maiores devem ser operados. O Consenso Brasileiro recomenda que, nessa situação, os nódulos com mais de 2 cm com PAAF repetidamente inconclusivas sejam encaminhados para a cirurgia. Essa recomendação não está presente no Consenso Americano da ATA.

Bethesda II – Material benigno

Corresponde a 70% das PAAF, com 5% de falso-negativos, principalmente em nódulos com mais de 4 cm. Excluindo-se os nódulos com mais de 4 cm, o risco de malignidade dessa classe é de apenas 0 a 3%. Por este motivo, o Consenso de ATA recomenda que os nódulos com mais de 4 cm sejam sempre operados, mesmo quando a PAAF é benigna. Já o Consenso Brasileiro não traz essa recomendação.

São nódulos caracterizados pela presença de grande quantidade de material coloide, macrofolículos, poucas células foliculares e ausência de atipias. Pode haver muitos linfócitos, se for tireoidite. Pode se tratar de bócio coloide, nódulo folicular benigno, tireoidite crônica linfocítica (Hashimoto), tireoidite subaguda ou apenas tireoide normal.

Conduta. Continua-se o seguimento clínico com USG em 6 meses e depois anualmente. Só é preciso repuncionar se a parte sólida do nódulo crescer > 20% e 2 mm em duas dimensões ou aumentar > 50% no seu volume, que pode ser calculado multiplicando-se as três dimensões por 0,52, ou se suas características se modificarem.

Nódulos benignos que causarem incômodo pelo seu tamanho ou sintomatologia compressiva podem ser operados ou, se forem císticos, podem ser esvaziados ou tratados com injeção percutânea de etanol (esvazia-se a parte líquida e injeta-se 25% do volume retirado de etanol). Se for um nódulo sólido com sintomas compressivos e contraindicação cirúrgica, pode ser tratado com termoablação ou radioiodo – RAI (calcula-se 0,1 mCi/g de tecido tireoidiano para captação de 100% em 24 h). O tratamento de bócio multinodular atóxico com RAI pode ser otimizado pela administração prévia de Thyrogen. Não se indica terapia supressiva com levotiroxina

(LT4) para reduzir o tamanho dos nódulos, devido aos riscos inerentes a esse tipo de terapia, como osteoporose e arritmias.

Bethesda III – Atipia de significado indeterminado

Corresponde a 5 a 15% de risco de malignidade. Na grande maioria das vezes, os achados citológicos são benignos, mas há alguma alteração que deixou o patologista inseguro em dar certeza de benignidade, como alguma célula atípica, alterações focais e leves sugestivas de carcinoma papilífero em uma parte muito pequena da amostra, ou algumas células formando microfolículos, muitas células de Hürthle, infiltrado linfocitário atípico, artefatos de preparação ou escassez de material coloide, por exemplo.

Conduta. Repete-se PAAF em 3 a 6 meses. Se o paciente continuar na classificação Bethesda III, poderá ser operado ou se mantém o seguimento clínico ultrassonográfico conforme o grau de suspeita. Pacientes com risco clínico ou ultrassonográfico maior de malignidade devem ser operados. O Consenso Brasileiro recomenda, ainda, que em casos de nódulos com mais de 2 cm nessa situação de Bethesda III em duas PAAF seguidas, a cirurgia deve ser realizada. Esta última recomendação baseada no tamanho > 2 cm não está presente no Consenso da ATA, apenas no Consenso Brasileiro.

Bethesda IV – Suspeita de neoplasias folicular ou de células de Hürthle

Corresponde de 10 a 20% das PAAF e traz risco de malignidade de 20 a 30%. Trata-se de um crescimento folicular, com algumas atipias arquiteturais, ou seja, características arquiteturais que sugerem não se tratar apenas de bócio, mas de uma neoplasia, como a presença de microfolículos, coloide escasso, grande quantidade de material celular, grupos densos de células foliculares e alterações estruturais. É impossível saber se é uma neoplasia benigna (adenoma folicular, que é a hipótese diagnóstica mais provável nesses casos) ou maligna (carcinoma papilífero variante folicular, ou carcinoma folicular – muito raro no Brasil, pois somos suficientes em iodo), uma vez que a única maneira de se fazer esse diagnóstico diferencial é pela identificação da invasão da cápsula, que só pode ser vista na avaliação anatomopatológica de toda a cápsula daquele nódulo.

A presença de células de Hürthle na tireoide é normal. São células grandes, de citoplasma abundante, e sua presença não aumenta o risco de malignidade da amostra.

No entanto, caso estejam presentes em quase toda a amostra (> 75 a 95% da amostra composta por células de Hürthle), então essa já passa a ser suspeita de neoplasia de células de Hürthle (atualmente chamada de neoplasia folicular variante oncocítica), que é um subtipo bastante agressivo de neoplasia.

Conduta. Cintilografia, mesmo se o TSH estiver normal. Se o nódulo for frio, faz-se lobectomia com istmectomia. A totalização da tireoidectomia é feita apenas se a avaliação anatomopatológica confirmar malignidade. Nódulos quentes não precisam ser operados.

Nos casos de classificação de Bethesda IV com nódulo maior que 4 cm, ou havendo história familiar de câncer de tireoide, ou se realizada irradiação cervical prévia, se houver nódulos tireoidianos bilaterais ou se por vontade do paciente, deve-se optar por tireoidectomia total, em vez de lobectomia associada a istmectomia. Ainda, se houver alta suspeita clínica de malignidade por algum outro achado (p.ex., presença de marcadores moleculares positivos ou PET-FDG mostrando captação de fluorodesoxiglicose pelo nódulo tireoidiano), deve-se também considerar a realização de tireoidectomia total.

Bethesda V

Nódulo suspeito para carcinoma papilífero, medular, linfoma ou metástase, qualquer outro tipo de neoplasia maligna que não a folicular. Corresponde de 3 a 8% das PAAF e traz um risco de 60 a 75% de malignidade. Encontram-se alterações muito típicas de carcinoma papilífero na avaliação citológica, como núcleo bipartido em semente de café, corpos psamomatosos e núcleo despolido.

Conduta. Fazer tireoidectomia total.

Bethesda VI – Maligno

Corresponde a 3 a 7% das PAAF e traz 97 a 99% de chance de malignidade. Esse diagnóstico é determinado quando se detecta alguma característica patognomônica de um tumor maligno, que pode ser um carcinoma papilífero (com pseudoinclusões nucleares, núcleo pálido, cromatina mais condensada, corpos psamomatosos), um carcinoma medular (células parecidas com plasmócitos, com o núcleo desviado para o canto da célula), um carcinoma anaplásico, um linfoma, ou até mesmo metástases para a

tireoide de outros cânceres à distância.

Conduta. Fazer tireoidectomia total.

Atenção. A PAAF de um nódulo cervical não consegue diferenciar um nódulo de tireoide de um nódulo de paratireoide, quando o padrão é folicular e sem coloide (Bethesda IV). Nesses casos, o patologista diz que, se for nódulo de tireoide, é um Bethesda IV e, se de paratireoide, é uma hiperplasia de células de paratireoide (adenoma ou carcinoma).

Marcadores moleculares

Atualmente sabe-se que há marcadores moleculares que, quando presentes, aumentam muito a chance de malignidade do nódulo tireoidiano. Portanto, à sua presença, o nódulo se torna de maior suspeição e a conduta cirúrgica passa a ser mais considerada, sendo este dado especialmente útil para os casos de citologia duvidosa (Bethesda III ou IV). Ainda não estão amplamente disponíveis, mas alguns laboratórios já estão aptos a fazer essa dosagem com alto custo no material da PAAF. São exemplos de alguns desses marcadores:

- BRAF: é a mutação mais frequente nos carcinomas papilíferos de tireoide, e com especificidade muito alta. Cerca de 50% deles têm mutação no BRAF. Principalmente em pacientes mais velhos e em subtipos histológicos mais agressivos. Em crianças, essa mutação é mais rara. Ela só é encontrada nesse tipo de neoplasia, ou então em carcinomas anaplásicos derivados de papilíferos. Ou seja, é muito específica. Nunca aparece em neoplasias foliculares ou benignas, nem em carcinomas medulares. Mas só tem 50% de sensibilidade. O gene *BRAF* mutado causa hiperativação da via das proteinoquinases ativadas por mitógenos (MAPK) que é uma via que sinaliza proliferação celular para as células. Então elas perdem o controle e passam a se proliferar de maneira desequilibrada. Esses tumores perdem sua diferenciação, passam a captar menos iodo e a responder pouco ao RAI, por isso se tornam mais agressivos e mostram pior resposta ao tratamento e pior prognóstico. Ao saber que o tumor sofre mutação no BRAF, deve-se programar uma conduta mais agressiva. Como é uma mutação da via da MAPK, então são excludentes da mutação *RAS* e *RET/PTC*, pois todas estas são mutações da mesma via e, em um mesmo tumor, não aparece mais de uma ao mesmo tempo

- *RET/PTC*: trata-se de um gene que normalmente não é expresso na tireoide, mas quando sofre esse rearranjo passa a estimular a proliferação celular também via ativação da MAPK. Este rearranjo está presente em 20 a 30% dos carcinomas papilíferos de adultos e em 60% das crianças, principalmente se realizada irradiação cervical prévia. É a segunda mutação mais comum nos carcinomas papilíferos de tireoide, e é excludente com as outras que atacam a mesma via (*BRAF* e *RAS*)
- *RAS*: é uma mutação muito descrita em diversos tipos de tumores no corpo, e no caso da tireoide, pode ativar a mesma via da MAPK e causar também carcinoma ou adenoma folicular, ou até carcinoma papilífero de tireoide (15% destes têm mutação do RAS). Ou seja, esta mutação pode estar presente nos papilíferos e nos foliculares, nos benignos e nos malignos (não é específica)
- Galectina 3: marcador de carcinoma papilífero, pouco sensível e específico
- Citoqueratina: marcador de carcinoma papilífero, pouco sensível e específico
- HMBE: marcador de carcinoma papilífero, pouco sensível e específico
- CK19: marcador de carcinoma papilífero, pouco sensível e específico
- PAX8/PPAR-Y: é um rearranjo presente em 30 a 50% dos carcinomas foliculares. J foi encontrado também em 5% dos adenomas foliculares, e em poucos casos de variante folicular de carcinoma papilífero. Então não é tão específico como as outras mutações descritas anteriormente
- NTRK
- P53: presente nos carcinomas anaplásicos
- RET: presente nos carcinomas medulares.

Uma característica importante é que todos esses marcadores são mutuamente exclusivos, pois todos atuam sobre a mesma via da MAPK. Portanto, caso se encontre um dos marcadores positivos, não precisa mais pesquisar por outros, pois só ocorre um deles por tumor.

Outro exame que pode ajudar nesses casos de Bethesda 3-4 é a PET, pois se o resultado for negativo favorecerá muito a benignidade, mas se positivo continua sendo necessário operar, pois pode ser maligno ou tireoidite.

Sugestões de leitura

Alexander EK, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Cibas ES et al. Assessment of non-diagnos ultrasound-guided fine needle aspiration of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4924-7.

Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid.* 2009;19(11).

Cooper DS. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for patients with thyroid nodules an differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009;19(11).

Hagag P, Strauss S, Weiss M. Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in evaluation of non-palpable thyroid nodules. *Thyroid.* 1998;8:989-95.

Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med.* 2004;351:1764-71.

Leenhardt L, Hejblum G, Franc B, Fediaevsky LD, Delbot T, Le Guillouzic D et al. Indications and limits of ultr sound-guided cytology in the management of nonpalpable thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:24-8.

Marqusee E, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Larsen PR, Cibas ES et al. Usefulness of ultrasonography in management of nodular thyroid disease. *Ann Intern Med.* 2000;1339:696-700.

Rosário PW et al. Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: update on the Brazilian Consensus.*Arq Bras Endoc Metab.* 2013;57(4).

Singer PA, Cooper DS, Daniels GH, Ladenson PW, Greenspan FS, Levy EG et al. Treatment guidelines for patier with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. American Thyroid Association. *Arch Intern Med.* 1996;156:2165-72.

65

Carcinoma Diferenciado de Tireoide

Introdução

Os carcinomas diferenciados de tireoide (CDT) compreendem 90 a 95% dos cânceres de tireoide. Destes, 85% são do tipo papilífero (subtipo mais comum), 10% são do tipo folicular e 5% são tumores oncocíticos (tumores com mais de 70% de células de Hürthle, podendo derivar de carcinomas papilíferos ou foliculares). Os tumores oncocíticos são bastante agressivos e de prognóstico ruim. Já os carcinomas papilíferos e foliculares, quando comparados a tumores dentro do mesmo estadiamento, apresentam prognóstico bom e semelhante. Há ainda os tumores anaplásicos e os medulares, que em conjunto correspondem a 5 a 10% dos tumores malignos dessa glândula.

Os carcinomas de tireoide podem ser:

- Diferenciados (90 a 95%):
  - Papilíferos: 85%
  - Foliculares: 10%
  - Oncocíticos: 5%
- Medulares (5%)
- Anaplásicos (1 a 5%).

Os *carcinomas papilíferos* de tireoide são multicêntricos em 20 a 80% das vezes, têm envolvimento linfonodal macroscópico em 33% e microscópico em até 60% das vezes. Ocorrem principalmente em mulheres de 30 a 50 anos. Trinta por cento têm menos de 1 cm ao diagnóstico, e são chamados de microcarcinomas papilíferos. As variantes mais comuns (clássica e folicular) são as de melhor prognóstico, mas há algumas variantes mais agressivas e de prognóstico pouco pior.

Os carcinomas papilíferos de tireioide possuem diferentes tipos histológicos:

- Variantes de melhor prognóstico:
  - Variante clássica
  - Variante folicular
- Variantes de pior prognóstico:
  - Variante colunar
  - Variante de células altas
  - Variante esclerosante difusa
  - Variante sólida
  - Variante insular
  - Variante trabecular.

Mutações importantes na sua patogênese são:

- BRAF: mutação mais importante no carcinoma papilífero. Presente em 50% dos cas indica pior prognóstico e maior agressividade. Pode ajudar no diagnóstico em casos de citologia duvidosa
- Translocação RET/PTC: segundo tipo de mutação mais comum em carcinom papilífero, principalmente em crianças expostas à radiação. Causa carcinoma papilífero variante folicular. Está presente em 20 a 30% dos adultos e 60% das crianças com carcinoma papilífero de tireoide
- RAS: presente em 15% dos carcinomas papilíferos de tireoide, mas não é específic de carcinoma, podendo também ser encontrado em adenomas e carcinomas foliculares de tireoide.

Estas três mutações são mutuamente exclusivas, pois as três envolvem a mesma via [via das proteinoquinases ativadas por mitógenos (MAPK)]. Há ainda outras mutaçõe menos prevalentes, que também podem aumentar o risco desse tipo de tumor.

Os *carcinomas foliculares* são mais comuns em mulheres acima dos 50 anos, e principalmente em áreas em que há deficiência de iodo (raro no Brasil atualmente). Geralmente os carcinomas foliculares são maiores do que os papilíferos (muito raro se encontrar microcarcinomas foliculares), e o comprometimento linfonodal também é raro. As metástases à distância são comuns (disseminação hematogênica). São mutações importantes na patogênese dos carcinomas foliculares: translocação PAX8/PPAR-gam

(é a mutação mais frequente nos carcinomas foliculares), RAS (a mesma mutação pode causar carcinoma papilífero ou tumor folicular, benigno ou maligno) e PTEN.

O s *carcinomas medulares* de tireoide (CMT) são bem menos comuns, correspondendo a apenas 5% dos tumores da glândula, podendo ser esporádicos ou associados a síndromes genéticas, como neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (NEM-2) e CMT familiar. Para mais informações sobre esse tipo de tumor, leia os Capítulos 66 e 72, sobre CMT e NEM-2, respectivamente.

Já os *carcinomas anaplásicos* de tireoide são os subtipos mais raros de tumores tireoidianos, correspondendo a menos de 5% dos tumores. Geralmente são bastante agressivos e levam à mortalidade de maneira bastante rápida, sendo alvo de tratamento exclusivamente paliativo, com traqueostomia e cirurgia cervical com função meramente descompressiva.

Conduta

Tireoidectomia

Uma vez feito o diagnóstico de CDT (seja por citologia ou resultado anatomopatológico de uma tireoidectomia total ou parcial realizada pelo achado de algum nódulo suspeito), o tratamento inicial englobará a *tireoidectomia total* para quase todos os pacientes. A tireoidectomia total é importante para que se possa retirar não só todo o tecido cancerígeno, incluindo o que invade tecidos extratireoidianos, ou seja, por fora da cápsula da tireoide, mas também para que se possa retirar a maior quantidade possível de tecido tireoidiano normal, de modo que os resquícios de células tireoidianas normais no leito cervical não atrapalhem a interpretação de testes, como a dosagem de tireoglobulina (Tg), a ultrassonografia (USG) cervical e a pesquisa de corpo inteiro (PCI), durante o seguimento destes pacientes.

O único grupo de pacientes com câncer diferenciado de tireoide que poderá ser submetido a *lobectomia apenas* (ou seja, poderão ser poupados da tireoidectomia total) é o da faixa etária abaixo de 45 anos e com carcinoma micropapilífero (< 1 cm) unifocal, variante clássica, sem comprometimento ganglionar, sem invasão extratireoidiana, sem irradiação cervical prévia e sem história familiar de câncer de tireoide em parente de primeiro grau. Portanto, a USG cervical pré-operatória é muito

importante para avaliação de multicentricidade do tumor, presença ou não de linfadenopatia e presença ou não de extensão extratireoidiana do tumor, uma vez que os achados desse exame podem mudar o tipo de cirurgia indicada caso a caso.

Para os pacientes já submetidos à lobectomia e cujo achado anatomopatológico mostre tumor com menos de 2 cm, capsulado, minimamente invasivo, sem acometimento vascular, do subtipo folicular ou papilífero variante folicular, o Consenso Brasileiro de Nódulos e Câncer Diferenciado de Tireoide, publicado em 2013, autoriza que sejam seguidos clinicamente sem totalização da tireoidectomia nestes casos. Diferente da recomendação do Consenso Americano, da American Thyroid Association (ATA), que recomenda totalizar a tireoidectomia nesses casos.

Para os pacientes que não serão submetidos à tireoidectomia por algum motivo (como alto risco cirúrgico, doença muito avançada, ou em caso de gestantes que vão aguardar o segundo trimestre ou término da gestação para serem operadas), o hormônio tireoestimulante (TSH) deve ser mantido suprimido (< 0,5 mUIℓ, conforme o Consenso Brasileiro de 2013) indefinidamente ou até a realização da cirurgia.

Linfadenectomia e esvaziamento cervical

Indica-se atualmente a pesquisa de linfonodos cervicais em cadeia central e lateral com USG pré-operatória em todos os pacientes com carcinoma papilífero de tireoide. A USG pré-operatória costuma detectar comprometimento linfonodal em cerca de 30% dos pacientes com carcinoma papilífero. Cerca de 30% dos pacientes ainda terão diagnóstico de linfonodopatia no intraoperatório. Sabe-se que a metástase ganglionar é o principal local de metástase dos carcinomas papilíferos, e ainda há controvérsias nos estudos sobre a presença de acometimento linfonodal no carcinoma papilífero de tireoide ser ou não um fator de pior prognóstico e de maior mortalidade nesses pacientes.

Os linfonodos acometidos pelo carcinoma papilífero de tireoide geralmente encontram-se nas cadeias III, IV ou VI. Na suspeita de acometimento pela USG, deve-s solicitar punção aspirativa por agulha fina (PAAF) do linfonodo com dosagem de Tg no lavado da agulha da PAAF, o que ajuda no diagnóstico diferencial. Valores de Tg abaixo de 1 ng/mℓ tornam bem pouco provável que o linfonodo seja metastático, enquanto valores acima de 100 ng/mℓ dão praticamente certeza de metástase. Valores intermediários devem ser interpretados em conjunto com o da Tg sérica, com o

resultado da avaliação citológica da PAAF do linfonodo e com as características ultrassonográficas do linfonodo. Na dúvida, o linfonodo deve ser retirado cirurgicamente.

Níveis (cadeias) dos linfonodos cervicais

- Nível 1: entre osso hioide e músculo milo-hioide (linfonodos submentonianos e submandibulares)
- Nível 2: no trajeto da veia jugular superiormente, entre a base do crânio e a borda inferior do hioide até a bifurcação carotídea
- Nível 3: na frente do músculo esternocleidomastóideo (ECM), no trajeto da veia jugular, entre a bifurcação carotídea e a cartilagem cricoide
- Nível 4: na frente do ECM, no trajeto da veia jugular inferiormente, abaixo da cartilagem cricoide
- Nível 5: atrás da borda posterior do ECM, lateral aos vasos do pescoço
- Nível 6: pré-traqueal, entre as carótidas comuns, abaixo do hioide e acima das veias braquiocefálicas. Compreende o leito tireoidiano
- Nível 7: abaixo do manúbrio esternal.

As cadeias I, VI e VII são chamadas de centrais, e as cadeias II, III, IV e V, de laterais (ver a Figura 57.1).

Quando for detectado um linfonodo suspeito, indica-se a ampliação da abordagem cirúrgica para exploração cervical do lado acometido. Se houver suspeita de acometimento de linfonodo em cadeia central, deve-se fazer o esvaziamento cervical central desse lado. À suspeita de acometimento de linfonodo de cadeia lateral, deve-se fazer o esvaziamento tanto da cadeia lateral acometida quanto da cadeia central ipsilateral.

Quando há linfonodos clinicamente acometidos, o esvaziamento cervical é mandatório. Quando clinicamente (à palpação e à USG) não se detecta acometimento linfonodal, alguns cirurgiões optam por fazer o esvaziamento central profilático, outros não. Essa abordagem é opcional e não obrigatória, pois por um lado pode detectar linfonodos doentes não detectados no pré-operatório, mas por outro lado aumenta muito o tempo operatório, a morbidade cirúrgica, o risco de lesão de nervo laríngeo

recorrente, o risco de hipoparatireoidismo transitório e permanente no pós-operatório, bem como de outras complicações operatórias. Além disso, sabe-se que estes linfonodos acometidos, mesmo que não sejam ressecados na cirurgia, podem ainda ser destruídos com o tratamento com RAI no pós-operatório. O Consenso Brasileiro de Nódulos e Carcinoma Diferenciado de Tireoide, publicado em junho de 2013, sugere que o esvaziamento cervical central profilático seja considerado nos casos de tumores com mais de 4 cm ou com invasão extratireoidiana aparente.

Depois de completado o tratamento cirúrgico, é necessário estadiar o tumor, para possibilitar a programação do restante do tratamento e do seguimento. Existem dois tipos de estadiamento para câncer de tireoide: quanto ao risco de mortalidade e quanto ao risco de recorrência.

Estadiamento quanto ao risco de mortalidade

O estadiamento da American Joint Cancer Committee/Union Internationale Contre le Cancer (AJCC/IUCC) baseia-se na idade e nos achados clínicos e anatomopatológicos encontrados logo após o diagnóstico (TNM). É um estadiamento que não muda ao longo do seguimento e prediz o risco de mortalidade, mas não o de remissão ou recorrência:

- T (extensão do tumor): deve ser avaliada conforme o tamanho do tumor identificado anatomopatológico e a presença ou não de invasão de estruturas vizinhas, que podem ser identificadas também no anatomopatológico ou em exames de imagem pré-operatórios, como tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM), esofagoscopia ou laringoscopia, em casos selecionados. Estes exames não devem ser solicitados de rotina, mas apenas em casos específicos de suspeita clínica ou ultrassonográfica de invasão destas estruturas:
    - T1: até 2 cm
    - T2: 2 a 4 cm
    - T3: acima de 4 cm, ou com invasão extratireoidiana mínima de tecidos moles ou gordura identificada no anatomopatológico da cirurgia
    - T4a: qualquer tamanho, mas que comprometa a camada muscular, laringe, traque esôfago, nervo laríngeo recorrente ou qualquer tecido fora da tireoide
    - T4b: invade a fáscia pré-vertebral, a carótida interna ou os vasos mediastinais
- N (acometimento linfonodal):

- N0: sem acometimento linfonodal
- N1a: acometimento do nível VI (mais comum)
- N1b: acometimento de outros níveis

- M (presença de metástases à distância):
  - M0: sem metástase à distância
  - M1: com metástase à distância.

Em pacientes com menos de 45 anos, os estadiamentos podem ser:

- E1: engloba todos os pacientes com CDT, com menos de 45 anos e sem metástases à distância. O risco de mortalidade é de 1,7% em 10 anos
- E2: pacientes menores de 45 anos com CDT com metástase à distância. O risco de mortalidade é de 15,2% em 10 anos.

Em pacientes com mais de 45 anos, os estadiamentos podem ser:

- E1: T1N0M0
- E2: T2N0M0
- E3: T3N0M0, T1-3N1aM0
- E4a: qualquer T4a ou N1b sem metástases
- E4b: qualquer T4b sem metástases
- E4c: qualquer M1.

O risco de mortalidade conforme o estadiamento da AJCC é de 1,7%, 15,2%, 30% e 60,9%, respectivamente para os pacientes classificados em estádios 1, 2, 3 e 4 nos próximos 10 anos de seguimento.

Estadiamento quanto ao risco de recorrência

Risco de recorrência do CDT conforme o consenso da ATA*

Risco baixo. É um tumor operado que tem bom subtipo histológico (variante clássica ou folicular) e foi ressecado completamente. Não há invasão extratireoidiana ou vascular e nem comprometimento ganglionar nem metástase à distância. A PCI pós-dose ablativa, caso tenha sido realizada, o capta apenas em leito cervical.

Risco intermediário. Tumor tireoidiano com algum dos seguintes itens

desfavoráveis: subtipo histológico desfavorável, invasão microscópica de tecido extratireoidiano, comprometimento ganglionar, invasão vascular e captação na PCI pós-dose ablativa fora do leito tireoidiano. O tamanho não define risco intermediário.

Risco alto. É um tumor tireoidiano com algum dos seguintes itens: invasão extratireoidiana macroscópica, não completamente ressecado na cirurgia, metástase à distância e níveis de Tg muito altas, desproporcionais aos achados nos exames de imagem (grande suspeita de metástase à distância).

Risco de recorrência do CDT conforme o Consenso Brasileiro de junho de 2013

Risco muito baixo:

- T1N0M0 com tamanho < 1 cm (mesmo que multifocal, desde que todos os focos seja < 1 cm)
- T1N0M0 unifocal com foco de 1 a 2 cm, variante clássica, sem qualquer tipo de invasão, com ressecção cirúrgica completa.

Risco baixo:

- T1N1 (com até três linfonodos acometidos sem invasão extracapsular) M0 com variante clássica, sem invasão vascular, com ressecção completa e PCI com captação apenas no leito tireoidiano
- T2N0M0
- T3 (< 2 cm mas com invasão extratireoidiana mínima) N0M0.

Risco intermediário:

- T2N1 (< 10 linfonodos acometidos, sendo < 3 com invasão capsular) M0
- Qualquer T3 (exceto os T3 < 2 cm com invasão extratireoidiana mínima, pois estes serão baixo risco) com < 10 linfonodos acometidos, sendo < 3 com invasão capsular e M0
- Quaisquer 4 a 10 linfonodos acometidos sem invasão extracapsular
- Qualquer 1 a 3 linfonodos acometidos com invasão capsular
- Qualquer subtipo histológico desfavorável
- Presença de invasão vascular

- Captação cervical fora do leito tireoidiano na PCI (linfonodos cervicais).

Risco alto:

- Qualquer T4 ou tumor com ressecção incompleta
- Qualquer N1 com > 10 linfonodos acometidos ou > 3 linfonodos com invasão capsul ou com algum linfonodo > 3 cm
- Qualquer M1.

Ablação e terapia com iodoradioativo

Depois de completado o estadiamento, será então programada a *terapia ablativa com RAI*. Essa terapia consiste na administração de uma dose de iodo (30 a 100 mCi) que visa matar todos os restos de células tireoidianas normais no leito cervical depois do procedimento cirúrgico.

A ablação é importante, pois se sabe que a presença de células tireoidianas normais pode interferir no seguimento do paciente com a dosagem de Tg, na interpretação da USG, na PCI e até atrapalhar se for indicada uma dose terapêutica de radioiodoterapia (RIT) para metástases, uma vez que as células tireoidianas normais captam muito melhor o iodo do que as células tireoidianas neoplásicas. Por isso, é importante que reste o mínimo possível de células tireoidianas normais no organismo para um seguimento adequado dos pacientes com CDT. A terapia ablativa, além de destruir as células tireoidianas normais, pode agir também em algum foco de micrometástase ou célula cancerígena ainda remanescente no paciente, ou seja, sua finalidade seria terapêutica neste caso, e não apenas ablativa.

Atualmente, a ATA indica a terapia ablativa para quase todos os pacientes com CDT, exceto para aqueles com microcarcinoma papilífero (mesmo que multifocal, desde que todos os focos sejam menores que 1 cm), pois se observou que para esse subgrupo de pacientes, a terapia ablativa não melhorou o prognóstico. Já o Consenso Brasileiro indica a terapia ablativa apenas para os pacientes de risco intermediário ou alto, ou nos casos de baixo risco com Tg pós-operatória > 1 ng/mℓ.

Muitos estudos têm sido realizados para verificar qual é a dose ideal a ser administrada na ablação. Os últimos estudos mostraram que, para pacientes de baixo risco, a terapia com 30 mCi é equivalente à terapia com 100 mCi. Já nos de risco

intermediário a alto, geralmente prefere-se fazer a ablação com 100 mCi. Ainda, se houver remanescente tireoidiano > 2 g à USG, ou captação tireoidiana de > 2% de iodo em uma eventual PCI pré-dose, ou valor elevado de Tg pós-operatória, prefere-se também a dose ablativa de 100 mCi.

Antes da dose ablativa de RAI, é importante garantir que ele não esteja contaminado com iodo, devendo fazer dieta com < 50 µg/dia de iodo por, pelo menos, 15 dias antes da dose de iodo, e evitar exames contrastados com iodo por pelo menos 1 mês antes da dose. Pode-se certificar de que o paciente não esteja contaminado com iodo por meio da medição da iodúria, pois valores acima de 200 a 300 µg/24 h são altos e indicam que o paciente está ingerindo muito iodo, portanto, não seguiu adequadamente a dieta. Além disso, deve-se certificar que mulheres em idade fértil não estejam grávidas, com dosagem de gonadotrofina coriônica humana beta (beta-hCG) sérica antes da administração da dose ablativa de RAI.

Antes da dose do iodo radioativo, é necessário que o TSH esteja > 30 mUI/ℓ. Isto pode ser conseguido com a descontinuidade da levotiroxina por 4 semanas ou de T3 por 2 semanas, ou com uso do TSH recombinante (Thyrogen®) 0,9 mg IM 1 vez/dia durante 2 dias consecutivos antes da dose de RAI (que é dada 24 h após a última dose do Thyrogen®). Para os pacientes que não possam ser mantidos em hipotireoidismo por algumas semanas, devido a comorbidades agravadas por essa condição (como disfunção cardíaca, respiratória, aterosclerose grave, falência renal, depressão grave, idade muito avançada ou doenças muito debilitantes), ou que não tenham reserva tireotrófica para conseguir aumentar seu TSH endógeno para valores acima de 30 mUI/ℓ, deve-se indicar o uso de Thyrogen®. Para os pacientes sem esses tipos de comorbidades e que tenham sido submetidos à ressecção completa do tumor e sem clínica de metástases, o uso do Thyrogen® também é preferido, se disponível. Já para os casos de ressecções incompletas, presença de metástases, em crianças e adolescentes (pela falta de estudos suficientes com Thyrogen®) e se ele não estiver disponível, indica-se a suspensão do tratamento com levotiroxina por, pelo menos, 4 semanas para a administração da dose ablativa do RAI.

Teoricamente, a dose ablativa de RAI deveria ser dada no mês seguinte à cirurgia, assim que o TSH estiver > 30 mUI/ℓ. No entanto, na prática, algumas vezes pode ocorrer certa demora em se conseguir fazer essa dose, principalmente se forem

administradas doses acima de 30 mCi. Pois, nesses casos, é necessária a internação dos pacientes em quarto chumbado isolado por aproximadamente 48 h. Antes do RAI, deve-se sempre fazer a dosagem de Tg, anti-Tg e TSH, para se certificar de que o TSH esteja > 30 mUI/ℓ e avaliar o valor da Tg estimulada pós-operatória.

Considera-se sucesso na ablação quando a Tg estimulada (ou seja, TSH > 30 mUI/ℓ) permanece < 2 ng/mℓ após a dose ablativa, e quando a PCI diagnóstica realizada futuramente (longe da dose ablativa) não mostre mais captação cervical.

Lembrar-se que a terapia com iodo radioativo pode causar alguns efeitos adversos, como alterações na função gonadal, menopausa precoce, sialoadenite aguda, xerostomia ou xeroftalmia persistentes e risco adicional de segundos tumores primários. Além disso, deve-se aconselhar as mulheres a não engravidarem nos próximos 6 a 12 meses, e os homens a não terem filhos nos próximos 3 a 6 meses.

Quando fazer uma PCI pré-dose ablativa

Alguns casos de pacientes que aparentemente tinham doença apenas localizada apresentam metástases quando realizam uma PCI pré-dose ablativa. Por este motivo prefere-se solicitar uma *PCI diagnóstica antes da dose ablativa* nos casos de pacientes de risco intermediário ou alto, pois nestes casos a PCI pode mudar a conduta em cerca de 20% dos casos, uma vez que, caso sejam detectadas metástases, a dose de radioiodo (RAI) será terapêutica para as metástases, muito maior do que a dose apenas ablativa que seria oferecida anteriormente. A PCI diagnóstica deve ser realizada com pequena dose de iodo (0,5 a 2 mCi) e pouco antes da dose ablativa, idealmente com 72 h de antecedência, para evitar o *stunning* (*down regulation* do transportador de iodo após esta primeira dose, causando menor absorção da dose ablativa a ser ofertada posteriormente). O *stunning* acontece principalmente quando se usa dose alta (> 5 mCi) na PCI pré-dose, e quando esta dose é administrada mais de 72 h antes da dose ablativa. Por isso, ambas as doses devem ser bem próximas uma da outra. Apesar de ser raramente realizada devido ao seu alto custo, a PCI com iodo-123 (I^{123}) seria o ideal para redução do *stunning* da glândula na captação da dose ablativa.

A PCI pré-dose ablativa também pode ser solicitada para o paciente que operou em um serviço desconhecido e se desconhece quanto de resto tireoidiano há no leito cirúrgico. Às vezes é uma grande quantidade, com captação > 10% na PCI pré-ablação de modo que se deve preferir fazer a reoperação para retirada de restos tireoidianos

antes da dose ablativa nesses casos. O ideal é que a captação cervical na PCI pré-dose seja < 2%. Quando os valores com captação são > 2%, deve-se fazer a ablação com 100 mCi, e valores com captação > 10% devem ser reoperados.

Se não for realizada a PCI pré-dose ablativa, corre-se o risco de a PCI pós-dose mostrar presença de metástase à distância. Nestes casos, a próxima dose de RAI deve ser indicada após um período de pelo menos 6 meses, tempo suficiente para que o paciente se descontamine da alta dose de iodo ofertada na RIT ablativa antes de receber a nova dose.

Sempre depois da ablação, deve-se fazer a *PCI pós-dose* (após cerca de 5 a 7 dias da RIT ablativa), para verificar se todo o iodo ofertado foi captado apenas na região cervical. Como a dose ablativa é muito maior do que a dose de iodo administrada anteriormente para os exames diagnósticos, sabe-se que a PCI pós-dose tem sensibilidade muito maior para detecção de metástases do que a PCI diagnóstica, realizada com apenas 0,5 a 2 mCi de iodo. Eventualmente, em 10 a 26% dos pacientes é diagnosticada uma metástase à distância na PCI pós-dose e, neste caso, será necessário complementar o estudo da região acometida com outro método de imagem (TC, RM, USG etc.). Se confirmado o acometimento à distância, deve-se avaliar o melhor tratamento proposto (retirada cirúrgica da metástase ou aguardar 6 meses para nova RIT, agora em dose terapêutica). A PCI pós-dose não objetiva avaliar a porcentagem de captação, mas apenas verificar se há um local de captação fora da região cervical.

Supressão com levotiroxina

Em pacientes que não serão submetidos à ablação ou para aqueles em que a ablação será feita com Thyrogen®, a introdução de levotiroxina deve ser feita imediatamente após a tireoidectomia. Naqueles que farão dose ablativa com suspensão da levotiroxina por 4 semanas, a reposição deve ser iniciada 48 h após essa dose. Caso a dose ablativa de RAI seja postergada para mais de 4 semanas de pós-operatório, o tratamento com levotiroxina deve ser iniciado no pós-operatório imediato e suspenso 4 semanas antes da data programada para a dose ablativa.

A reposição de levotiroxina é iniciada geralmente com 2 µg/kg/dia, com ajustes de dose conforme o TSH após 4 a 6 semanas (em paciente idoso, começa-se com 25

µg/dia, aumentando a dose a cada 1 a 2 semanas).

A *terapia supressiva* com doses suprafisiológicas de levotiroxina para manter o TSH em níveis reduzidos é uma terapia que, comprovadamente, exerce uma ação inibitória sobre o crescimento tumoral e a progressão da doença em pacientes de maior risco, por isso a meta de TSH almejada depende da classificação de risco de recorrência do paciente.

Consenso da ATA

Para pacientes de baixo risco. Mantém-se TSH em 0,1 a 0,5 mUIℓ durante o primeiro ano de seguimento, mesmo não tendo se submetido à terapia ablativa por se tratar de microcarcinoma. Se o paciente continuar em baixo risco, depois de 1 ano, mantém-se o TSH entre 0,5 e 2,5 mUI/ℓ.

Para pacientes de risco intermediário ou alto, mas sem doença clinicamente evidente. Mantém-se o TSH < 0,1 mUIℓ durante o primeiro ano. Depois, deixa-se o TSH de 0,1 a 0,5 mUIℓ por 5 anos, e após 5 anos o TSH deve permanecer entre 0,5 e 2,5 mUI/ℓ.

Para pacientes com doença clinicamente evidente. Mantém-se o TSH < 0,1 mUI/ℓ enquanto o paciente persistir com doença evidente.

Consenso Brasileiro

Para pacientes de baixo risco e risco muito baixo não submetidos à dose ablativa. Mantém-se o TSH entre 0,5 e 2 mUI/ℓ.

Para pacientes de baixo risco submetidos à dose ablativa. Mantém-se o TSH em 0,1 a 0,5 mUIℓ até a próxima reavaliação em 6 meses. Se o paciente continuar sem doença evidente, mantém-se o TSH entre 0,5 e 2 mUI/ℓ. Havendo aumento de Tg ou anti-Tg, mantém-se o TSH em 0,1 a 0,5 mUIℓ. À detecção de metástases, mantém-se o TSH < 0,1 mUI/ℓ.

Para pacientes de risco intermediário. O Consenso Brasileiro não especifica o que fazer com este grupo de pacientes com relação à meta de TSH.

Para pacientes de alto risco. Mantém-se TSH < 0,1 mUIℓ até a próxima reavaliação (6 meses). Se mantida a remissão, mantém-se o TSH entre 0,1 e 0,5 mUIℓ por 5 anos, e depois é mantido entre 0,5 a 2 mUI/ℓ. Caso evolua com aumento de Tg ou

anti-Tg, ou com evidência de metástases, mantém-se TSH < 0,1 mUI/ℓ.

Para os pacientes mantidos em tireotoxicose por longos períodos, deve-se garantir a oferta adequada de cálcio e vitamina D, fazendo-se avaliação de massa óssea em mulheres na pós-menopausa, considerando o uso de bisfosfonatos se houver perda de massa óssea considerável, e avaliação cardiovascular pelo aumentado risco de taquiarritmias nesses pacientes, considerando-se o uso de betabloqueador quando houver sintomas cardiovasculares ou alterações morfológicas de câmaras cardíacas.

A dosagem de TSH deve ser repetida 6 a 8 semanas após ajuste de dose e a cada 6 meses em casos de manutenção de dose de levotiroxina.

Seguimento ambulatorial a longo prazo

■ Dosagem de Tg a cada 6 meses

Se disponível, a dosagem de Tg ultrassensível (ideal) deve ser idealmente < 0,2 ng/mℓ. Caso não se tenha disponível a dosagem da Tg ultrassensível, então se deve fazer dosagem da Tg basal, que deve ser idealmente < 1 ng/mℓ. Se for indetectável no primeiro ano, com USG cervical também negativa, pode ser realizada anualmente a partir de então.

■ Dosagem de Tg estimulada no final do primeiro ano de tratamento na ausência de Tg ultrassensível

Neste caso, a ATA recomenda que deva ser feita uma dosagem de Tg estimulada no final do primeiro ano de tratamento, e que este valor deve ser idealmente < 2 ng/mℓ. Na disponibilidade de dosagem de Tg ultrassensível, a ATA considera que a dosagem de Tg estimulada não é necessária, pois estudos demonstraram que valores de Tg ultrassensível < 0,2 ng/mℓ equivalem aos valores de Tg estimulada < 2 ng/mℓ. Já o Consenso Brasileiro considera que a Tg estimulada possa não ser realizada apenas nos casos de pacientes de risco muito baixo ou baixo risco não submetidos à ablação e que permaneceram com Tg < 0,2 ng/mℓ, anti-Tg negativa e USG cervical normal depois de 6 meses da tireoidectomia. Já nos casos em que se realizou a dose ablativa, mesmo na disponibilidade de Tg ultrassensível < 0,2 ng/mℓ, o Consenso Brasileiro recomenda que seja feita a Tg estimulada depois de 1 ano da cirurgia, e que esse valor seja < 1

ng/mℓ.

Depois do primeiro ano de seguimento sem sinais de recidiva, não serão mais necessárias novas dosagens de Tg estimulada, podendo-se fazer o acompanhamento apenas com a Tg basal, que deve ser sempre < 0,2 ng/mℓ (ou menor que 1 ng/mℓ, se não for ultrassensível).

Anti-Tg junto com Tg

O anti-Tg deve sempre ser avaliado junto com a dosagem de Tg, pois, se positivo, poderá falsear a Tg para baixo e tornar, portanto, sua medida menos confiável. Se anti-Tg positivo, deve-se procurar dosar Tg por método de RIA (radioimunoensaio), se possível, que é um método que interage menos com o anticorpo na dosagem. No entanto, na prática, RIA é um método pouco prático, caro e quase não é realizado. O Consenso Brasileiro sugere que os casos de Tg negativa e USG negativa com anti-Tg positiva sejam submetidos à PCI estimulada com dosagem de Tg estimulada, exceto quando o anti-Tg tenha reduzido para títulos < 50% dos valores detectados anteriormente. Nos casos em que o anti-Tg é sempre negativo, este deve ser repetido na mesma frequência em que for dosada a Tg, ou seja, semestral no primeiro ano, e anual nos casos de Tg negativa e USG negativa no primeiro ano.

Ultrassonografia cervical

Deve ser solicitada pelo menos após 6 e 12 meses de tratamento. Se o paciente manteve USG normal e Tg indetectável com anti-Tg negativo durante todo o primeiro ano, então poderá ser avaliado com Tg, anti-Tg e USG cervical anual. Havendo aumento de Tg durante o seguimento, a USG cervical deve ser repetida em busca de linfonodomegalia cervical ou resto de tecido tireoidiano. Se for detectada alguma imagem suspeita à USG durante o seguimento, é preciso fazer a biopsia para avaliação citológica e dosagem de Tg no lavado da agulha da PAAF. Se confirmada a suspeita, deve-se proceder à cirurgia, se possível, e discutir RIT terapêutica. A injeção percutânea de etanol é ainda uma possibilidade terapêutica para pacientes com número limitado de linfonodos acometidos. Linfonodos com menos que 5 mm não precisam ser submetidos à biopsia, pois o cirurgião não consegue encontrá-los na cirurgia por serem muito pequenos, então, nestes casos, faz-se apenas o seu seguimento clínico. Linfonodos acima de 5 mm tornam-se suspeitos principalmente se forem arredondados, sem hilo, com

vascularização periférica ao *doppler* e mostrarem microcalcificações ou degeneração.

PCI diagnóstica

Pelo consenso da ATA, depois que se faz a PCI pós-ablação, não seria mais preciso repeti-la ao longo do seguimento, exceto à suspeita de doença ativa por aumento de Tg, por exemplo, ou achado suspeito em USG cervical ou em algum outro órgão incidentalmente detectado em outros exames de imagem. Isso porque a Tg juntamente com a USG cervical tem > 99% de sensibilidade para detectar recorrência, não sendo necessária PCI junto de rotina para rastreio de recorrência na ausência de outros sinais de retorno da doença. Já o Consenso Brasileiro sugere que, nos casos de pacientes de médio ou alto risco ou ocorrendo anti-Tg positivo (exceto nos casos de comprovação de queda de pelo menos 50% nos seus títulos), seja realizada PCI estimulada para complementar a avaliação do paciente. A PCI pode ser estimulada por TSH endógeno (suspendendo-se a levotiroxina por 4 semanas) ou exogenamente com Thyrogen® da seguinte maneira:

- Dia 1: Thyrogen® 0,9 mg IM
- Dia 2: Thyrogen® 0,9 mg IM
- Dia 3: dosagem de Tg estimulada e receber a dose oral de I^{131} no centro de medicina nuclear
- Dia 4: descanso
- Dia 5: PCI.

Casos de tireoglobulina detectável

Quando a Tg se torna detectável (> 0,2 ng/mℓ), a literatura mostra que um terço desses pacientes tem doença persistente ou recorrente, e dois terços deles acabam reduzindo o nível sérico da Tg espontaneamente, até que esta se torne negativa novamente. Ou seja, isso significa que nem todo paciente que evolui com Tg detectável tem doença presente, sendo necessário acompanhar e avaliar caso a caso. Pacientes não submetidos à ablação eventualmente podem não ter sua Tg indetectável, pois na verdade ainda têm remanescentes tireoidianos. Nestes casos, valoriza-se mais o aumento da Tg do que a sua positividade.

- Se a Tg ultrassensível for < 0,2 ng/mℓ, mantém-se o seguimento habitual com Tg ultrassensível a cada 6 meses (e anual se mantiver livre de doença no primeiro ano)
- Se a Tg ultrassensível for > 0,2 ng/mℓ, deve-se solicitar uma Tg estimulada:
    - Se a Tg estimulada for < 2 ng/mℓ (pela ATA) ou < 1 ng/mℓ (pelo Consenso Brasileiro), mantém-se o seguimento com Tg, anti-Tg e USG cervical em 6 meses
    - Se a Tg estimulada for > 2 ng/mℓ (pela ATA) ou > 1 (pelo Consenso Brasileiro), investiga-se com exames de imagem iniciais: PCI, USG cervical e TC de tórax. Manter o TSH < 0,1 mUI/ℓ nos pacientes com aumento do nível sérico de Tg:
        - Se a Tg estimulada for < 5 ng/mℓ (estímulo com Thyrogen®) ou < 10 ng/mℓ (estímulo com TSH endógeno) e os exames de imagem iniciais normais: mantém-se seguimento com Tg, anti-Tg e USG cervical em 6 meses; mantém-se o TSH < 0,1 mUIℓ. A Tg estimulada pode ser repetida em 18 a 24 meses para avaliar se há incremento ou decremento desse marcador
        - Se a Tg estimulada for > 5 ng/mℓ (estímulo com Thyrogen®) ou > 10 ng/mℓ (estímulo com TSH endógeno) e exames de imagem iniciais normais (ou em casos que não se enquadrem nesse item, mas se a Tg basal ou estimulada estiver apresentando aumento ao longo do seguimento): prossegue-se a investigação com exames de imagem adicionais, como tomografia por emissão de pósitrons (PET). Em casos selecionados, pode-se complementar a avaliação com cintilografia óssea (na suspeita de metástase óssea), RM de sistema nervoso central (SNC), na suspeita de metástase cerebral, ou exames de imagem direcionados para locais suspeitos de metástase, se for o caso
        - A PET tem boa sensibilidade apenas para lesões acima de 1 cm de diâmetro quando a Tg estimulada for maior que 10 ng/mℓ (estimulada com suspensão de levotiroxina) ou maior que 5 ng/mℓ (se obtida com Thyrogen®). Um foco de doença que capta na PET, mas não na PCI, indica se tratar de um foco de doença mais indiferenciada e mais agressiva e, portanto, com menor resposta terapêutica ao RAI empírico e maior mortalidade nos próximos 3 anos. Isso acontece, pois as células tireoidianas mais diferenciadas expressam mais cotransportador sódio/cloreto – NIS (captam mais iodo) e

as mais indiferenciadas expressam mais *GLUT* (captam mais glicose)

- Se não localizada a doença ativa, mas houver Tg em níveis altos (principalmente se > 10 ng/mℓ) ou crescentes, pode-se optar pela realização de dose empírica de RIT 100 mCi com PCI pós-dose
- Se os exames mostrarem imagem sugestiva de doença: considera-se o tratamento cirúrgico (se a metástase for operável) ou RIT (100 a 200 mCi, dependendo do tamanho e local da doença)
- Para todos os casos com Tg elevada, mantém-se o TSH < 0,1 mUI/ℓ.

Seguimento dos casos com doença metastática

Para os pacientes com *doença metastática*, deve-se procurar fazer tratamento cirúrgico das metástases sempre que possível, para evitar complicações locais. Se o tratamento cirúrgico não for possível, tentar o tratamento com RIT em alta dose.

Não sendo possível o tratamento com RIT em alta dose (por não haver resposta, ou pela dose acumulada de RAI já ser muito alta), deve-se procurar manter apenas conduta expectante naqueles pacientes em que a doença metastática seja estável e não esteja progredindo, sempre mantendo TSH < 0,1 mUI/ℓ.

Nos pacientes com doença inoperável, intratável com RIT e progressiva, apesar de TSH < 0,1 mUI/ℓ, tenta-se a radioterapia se o problema for crescimento local com compressão de estruturas nobres (esôfago, traqueia, SNC, medula etc.) e tentam-se protocolos de pesquisa com quimioterapia com inibidores de tirosinoquinase, fármacos antiangiogênicos e outros fármacos em estudo em pacientes com doença progressiva disseminada.

Para confirmar que a metástase é realmente de origem tireoidiana, pode-se fazer sua biopsia, solicitando-se imuno-histoquímica para TTF1 (que é um marcador de tecido tireoidiano) e para Tg.

Para a *RIT terapêutica* para metástases, deve-se lembrar sempre de fazer o preparo com dieta pobre em iodo (< 50 μg/dia) por pelo menos 2 semanas, e estimular o TSH idealmente com suspensão de levotiroxina por 4 semanas. Apesar de o Consenso da ATA considerar que o uso do Thyrogen® ainda não é aprovado para estímulo de metástases, por ser aparentemente menos eficiente para esse fim do que o TSH

endógeno, o Consenso Brasileiro de 2013 diz que estudos mostraram equivalência entre o estímulo de metástases com TSH endógeno ou exógeno, de modo que esse último considera o preparo com Thyrogen® seguro e eficaz para o tratamento de metástases em pacientes idosos ou com comorbidades que não possam permanecer em hipotireoidismo por algumas semanas ou não disponham de reserva tireotrófica para conseguir manter seu TSH endógeno > 30 mUI/ℓ.

Para *metástases linfonodais*, geralmente faz-se a excisão cirúrgica, sempre que possível, e depois se faz RIT com 150 mCi.

Para *metástases pulmonares*, pode-se fazer uma dose de RIT de 100 a 200 mCi, que é repetida a cada 6 meses nos primeiros 2 anos, e depois anualmente enquanto as metástases continuarem captando iodo e respondendo clinicamente (diminuindo de tamanho e a Tg), e enquanto o paciente não estiver desenvolvendo toxicidade pela dose cumulativa de iodo. A maioria das remissões acontece com doses cumulativas menores que 600 mCi. Acima dessa dose cumulativa, os riscos podem começar a não valer a pena e, por isso, cada caso deve ser avaliado individualmente. Pacientes com muitas metástases pulmonares que serão submetidos à RIT devem fazer uma profilaxia com corticoide para evitar pneumonite actínica pós-RIT, que pode acontecer nesses casos. Pneumonite e fibrose pulmonar são possíveis complicações da RIT em metástases pulmonares, e limitam o uso de outras doses posteriores dessa terapia.

Para *metástases ósseas* (40% dos pacientes com doença metastática à distância mostram envolvimento ósseo), deve-se tentar o tratamento cirúrgico à medida do possível, pois esse tipo de metástase geralmente capta muito mal o iodo. Na impossibilidade de tratamento cirúrgico, pode-se tentar a realização de ciclos de 150 a 200 mCi de RIT. Se a lesão se encontrar em local delicado, cujo edema pós-RIT possa causar fraturas ou danos neurológicos, deve-se fazer radioterapia ou tratamento prévio com corticoides antes da RIT, para evitar edema do osso e piora clínica após esse procedimento. Outras opções de tratamento da metástase óssea são a radioterapia, a radiofrequência, a embolização arterial e o uso de bisfosfonatos.

Para *metástases de SNC*, tenta-se inicialmente o tratamento cirúrgico, em segundo lugar radioterapia e, como última opção, RIT, se for captante. A grande maioria das metástases para o SNC não capta iodo e, mesmo assim, se optar por tentar esse tipo de tratamento, deve-se fazer sempre profilaxia de edema com radioterapia ou corticoide

antes da RIT.

Inibidores de tirosinoquinase são medicamentos em estudo que podem ser utilizados como protocolo de pesquisa nos casos dos pacientes com doença metastática sem resposta aos outros tipos de tratamento disponíveis até o momento. Essas medicações podem causar efeitos colaterais que precisam ser monitorados, como hipertensão arterial sistêmica, descoloração de cabelo e pelos, diarreia, fadiga, *rash*, eritema, perda de peso, proteinúria, síndrome pé-mão e náuseas.

Sugestões de leitura

Abraham T. Thyroid cancer – Indications and opportunities for positron emission tomography/computed tomography imaging. *Sem Nucl Med.* 41:121-38.

Cooper DS et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009;19(11).

Maciel RMB. Patogênese dos tumores diferenciados da tireoide (papilífero e folicular).*Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005;9(5).

Pitoia F. Recommendations of the Latin American Thyroid Society on diagnosis and management of differentiated thyroid cancer. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009;53(7).

Rosário PW et al. Thyroid nodules and differenciated thyroid cancer: update on the Brazilian consensus.*Arq Bras Endoc Metab.* 2013;57(4).

Sapienza MT. Tratamento do carcinoma diferenciado da tireoide com iodo-131: intervenções para aumentar a dose absorvida de radiação. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2005;49.

Silberstein EB. The problem of the patient with tireoglobulin elevation but negative iodine scintigraphy: the TENI syndrome. *Sem in Nucl Med.* 2011;41:113-20.

Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia.*Câncer diferenciado de tireoide: diagnóstico.* Diretrizes clínicas na saúde suplementar.

Van Nostrand D. Recombinant human thyroid-stimulating hormone versus thyroid hormone withdrawal in the identification of metastasis in differentiated thyroid cancer with 131I planar whole-body imaging and 124I PET.*J Nucl Med.* 2012;53: 359-62.

*   Este consenso não leva o tamanho do tumor em consideração como fator de risco para recorrência.

66

Carcinoma Medular de Tireoide

Definição

O carcinoma medular de tireoide (CMT) é um tipo de tumor raro do tecido tireoidiano (< 5% de todos os cânceres de tireoide), derivado das células C ou parafoliculares da tireoide, que são as produtoras de calcitonina e derivadas da crista neural.

Carcinoma medular de tireoide esporádico *versus* familiar

Entre 20% e 25% de todos os pacientes com CMT possuem uma causa genética herdada para esta doença, que consiste na mutação germinativa no proto-oncogene *RET* (*rearranged during transfection*), ou seja, têm caráter familiar. A mutação neste proto-oncogene causa um ganho de função que predispõe à tumorigênese, é uma herança autossômica dominante e com alta penetrância, e 50% dos filhos de um indivíduo afetado têm chance de apresentar a doença. Os 75 a 80% restantes têm a doença de forma esporádica, e em 40 a 50% destes, a mutação do gene *RET* pode ser encontrada também, mas de forma somática (apenas no tecido tumoral), e não de forma germinativa em todas as células do organismo. Portanto, percebe-se que a investigação da mutação no gene *RET* diante do diagnóstico desse tipo de tumor se faz obrigatória, tendo em vista a grande probabilidade de se tratar de uma forma familiar da doença, de herança autossômica dominante.

Os CMT com mutação germinativa no gene *RET* costumam ocorrer em idade mais jovem (terceira década) que os esporádicos (quinta década), além de serem geralmente multicêntricos (65 a 90% dos casos), bilaterais e envoltos por hiperplasia de células C. O CMT de caráter familiar pode se apresentar como:

- Neoplasia endócrina múltipla (NEM) tipo 2A (mais comumente) e suas variantes (NEM-2A com líquen cutâneo e amiloidose, NEM-2A com doença de Hirshprung)

- NEM-2B
- CMT familiar isolado (10 a 15% dos casos familiares).

Para se aprofundar um pouco mais sobre o CMT causado por essas síndromes genéticas, ler o Capítulo 72 – Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 2.

Procedimento diante de suspeita

À presença de um paciente com nódulo tireoidiano suspeito de ser CMT, que inclui resultado suspeito para esse carcinoma na citologia da punção aspirativa por agulha fina (PAAF), altos níveis séricos de calcitonina ou pela história familiar de CMT, deve-se:

- Dosar nível sérico de calcitonina. Valores de calcitonina acima de 100 pg/mℓ são muito sugestivos de CMT, enquanto valores < 10 pg/mℓ têm pouca probabilidade de se tratar de CMT. Valores intermediários são muito duvidosos e devem ser avaliados melhor com teste de infusão de cálcio ou teste de pentagastrina (que só existe na Europa). É preciso lembrar que os ensaios para dosagem de calcitonina são muito ruins, e que há vários diagnósticos diferenciais para hipercalcitoninemia
- Dosar nível sérico de antígeno carcinoembrionário (CEA), que pode estar elevado n CMT. Valores de CEA acima de 30 ng/mℓ sugerem presença de metástases em linfonodos cervicais centrais e laterais ipsilaterais, além de baixa taxa de cura. Valores acima de 100 ng/mℓ estão presentes nas metástases para linfonodos cervicais contralaterais e à distância
- Fazer ultrassonografia (USG) cervical com avaliação cautelosa de linfonodos. Em alguns casos, podem ser vistos focos brilhantes intranodulares, que se correlacionam com depósitos de cálcio
- Em casos suspeitos para acometimento linfonodal ou se a calcitonina estiver > 400 pg/mℓ, pesquisar doença metastática com tomografia computadorizada (TC) cervical, TC de tórax e TC ou ressonância magnética (RM) de abdome
- Fazer pesquisa genética para mutação no gene *RET*
- Dosar nível sérico de cálcio. Se estiver elevado, dosa-se o paratormônio (PTH) par pesquisa de hiperparatireoidismo primário, que pode estar presente nos casos de pacientes com mutação do *RET* (é um dos três principais acometimentos da NEM-

2A)

- Caso ainda não tenha resultado do *RET* ou a pesquisa do *RET* seja positiva para a mutação, deve-se fazer pesquisa de feocromocitoma com metanefrinas séricas ou urinárias, associada ou não a exame de abdome, como TC, RM ou cintilografia com MIBG (metaiodobenzilguanidina). Caso o paciente tenha feocromocitoma associado, este tumor deve ser abordado antes do CMT (após o adequado preparo medicamentoso).

Procedimento diante de paciente com CMT familiar (presença de mutação no gene RET)

Diante do achado de síndromes genéticas causadoras de CMT, torna-se importante o rastreio de todos os familiares acometidos pela mutação quanto ao risco de CMT, avaliando-se USG cervical, dosagem do nível sérico de calcitonina e PAAF de nódulos suspeitos. Sabe-se que o achado de hiperplasia de células C no exame citológico ou anatomopatológico da tireoide é uma alteração que justifica um aumento no nível sérico de calcitonina e que, diante da presença de mutação no gene *RET*, este achado indica uma lesão pré-maligna e, portanto, deverá ser realizado o tratamento cirúrgico. Já nos pacientes sem mutação no gene *RET*, a hiperplasia de células C é um achado que pode estar presente secundário a uma série de outras condições (como a própria tireoidite de Hashimoto, hipergastrinemia primária ou secundária ao uso de inibidores de bombas de prótons, idade avançada, hiperparatireoidismo, dentre outras causas). Neste grupo de pacientes sem mutação do gene *RET*, a hiperplasia de células C é um achado benigno e sem significado de lesão pré-maligna, ao contrário do que ocorre naqueles com a mutação identificada. Portanto, nos pacientes sem mutação germinativa, o achado de hiperplasia de células C não deve levantar suspeita de malignidade e não deve indicar tratamento cirúrgico nestes pacientes.

Diante do rastreio para a mutação do gene *RET* nos familiares dos pacientes sabidamente portadores da mutação, com muita frequência são encontrados indivíduos assintomáticos portadores da mutação. Para guiar o seguimento desses pacientes, a American Thyroid Association (ATA) desenvolveu uma classificação de risco pela qual separaram todos os tipos de mutações descritas para o gene *RET* em quatro grupos de risco:

- Grupo A: engloba as mutações relacionadas com o desenvolvimento de CMT menos agressivo e em idades um pouco mais avançadas (códons 768, 790, 791, 804, 891). Nas famílias portadoras desse tipo de mutação, deve-se fazer o teste genético em todas as crianças antes dos 3 a 5 anos, idades em que já deve ser iniciado rastreio com USG cervical e a dosagem de calcitonina basal e estimulada nas crianças portadoras da mutação. Não se sabe ainda sobre o valor de referência da calcitonina antes dos 3 anos de idade. Alguns estudos sugeriram valores < 45 ng/ℓ até os 6 meses de idade e < 15 ng/ℓ até os 3 anos de idade, mas esses valores ainda não são consensuais. Em caso de qualquer suspeita nos exames, deve-se indicar tireoidectomia total. Se os exames estiverem normais, a tireoidectomia total deve ser realizada de forma profilática a partir dos 5 anos de idade
- Grupo B: engloba mutações relacionadas com casos de CMT de agressividade um pouco maior do que no grupo A (códons 609, 611, 618, 620, 630). As crianças também devem ser rastreadas para a mutação antes dos 3 a 5 anos de idade, e a partir disso, as portadoras da mutação também devem fazer dosagem de calcitonina basal e estimulada e USG cervical. Recomenda-se fazer tireoidectomia total profilática nesse grupo antes dos 5 anos de idade, postergando para mais tarde apenas em casos específicos em que o risco seja muito baixo e seja preferência da família adiar a cirurgia
- Grupo C: inclui mutações em códons que geram CMT de agressividade ainda maior (códon 634). As crianças também devem ser rastreadas para a mutação antes dos 3 a 5 anos, os testes bioquímicos e a USG de tireoide também devem ser realizados a partir da mesma idade, e a tireoidectomia total profilática nesse grupo deve ser feita preferencialmente antes dos 3 anos de idade
- Grupo D: inclui mutações de risco altíssimo de CMT de alta agressividade (códons 883, 912, 918). Portanto, recomenda-se nesse grupo o *screening* da mutação já no primeiro ano de vida, com tireoidectomia total profilática o mais precoce possível, dentro do primeiro ano de vida, preferencialmente antes de 6 meses de idade.

A tireoidectomia total profilática melhora muito o prognóstico e a sobrevida dos pacientes, uma vez que promove a retirada da glândula antes que ocorra o desenvolvimento de tumores metastáticos e incuráveis. Por outro lado, postergar a cirurgia reduz o risco de complicações cirúrgicas como hipoparatireoidismo e lesão de

nervo laríngeo recorrente. Por isso, as idades recomendadas para tireoidectomia foram escolhidas baseadas nas idades de risco de desenvolvimento do CMT sabidamente conhecidas na literatura de acordo com cada tipo de mutação, considerando os fatores a favor e contra a cirurgia precoce.

Os pacientes já sabidamente com CMT familiar devem ser operados com tireoidectomia total associada a esvaziamento cervical central [níveis VI e VII (linfonodos em mediastino superior)] em todos os pacientes e lateral (níveis IIA, III, IV e V) apenas nos pacientes com acometimento ultrassonográfico dessas cadeias. O seguimento pós-operatório será o mesmo dos pacientes com CMT esporádico, conforme descrito mais adiante.

Procedimento diante de paciente com CMT esporádico

No grupo de pacientes com diagnóstico de CMT na ausência da mutação do gene *RET*, o rastreio de familiares acometidos não se faz necessário, uma vez que não se trata de uma doença familiar, nesse caso. Além disso, o risco de hiperparatireoidismo primário e de feocromocitoma nesse grupo de pacientes com CMT esporádico é muito pequeno, mas, como a disponibilidade de dosagem de cálcio é muito grande, o consenso da ATA-2009 recomenda dosagem de cálcio no pré-operatório apenas para certificação de que não haja um hiperparatireoidismo coincidente e, nos casos em que a pesquisa do gene *RET* ainda não tenha sido feita, é importante que seja excluída a possibilidade de feocromocitoma, mesmo que assintomático, no pré-operatório, uma vez que seu tratamento deve ser anterior ao tratamento cirúrgico do CMT, pelo risco de crise adrenérgica durante a cirurgia do CMT na vigência de um feocromocitoma não tratado.

Nos pacientes com CMT esporádico com doença aparentemente não invasiva (USG cervical sem acometimento linfonodal, calcitonina < 400 pg/mℓ, ou calcitonina mais elevada com exames negativos para doença à distância – TC cervical, TC de tórax e TC ou RM abdominal normais), deve-se indicar tratamento cirúrgico com tireoidectomia total associada a esvaziamento da cadeia linfonodal cervical central de forma profilática. O esvaziamento das cadeias ganglionares cervicais laterais não deve ser indicado profilaticamente, mas apenas nos casos confirmados de acometimento dessas cadeias pela USG ou TC cervical, tendo em vista o aumento de risco de complicações cirúrgicas possíveis decorrentes deste tipo de esvaziamento cervical.

Já nos casos de pacientes com acometimento linfonodal das cadeias centrais sem acometimento das cadeias laterais pela USG, a recomendação da ATA é que seja feita apenas tireoidectomia total com esvaziamento das cadeias centrais, sem esvaziamento lateral profilático. No entanto, alguns membros presentes na elaboração deste consenso recomendam realização do esvaziamento das cadeias laterais (IIA, III, IV e V profilaticamente nessa situação.

Caso o paciente tenha CMT com acometimento linfonodal de cadeia lateral, tanto as cadeias centrais como as laterais devem ser esvaziadas no procedimento cirúrgico.

Nos casos de pacientes com doença localmente avançada e agressiva, mas sem metástases à distância, a agressividade da cirurgia (com ressecção de nervo laríngeo recorrente, esôfago, traqueia, ou outras estruturas que eventualmente possam estar acometidas) deve ser considerada caso a caso, tendo em vista a expectativa de vida do paciente, a possibilidade de tratamento com intenção curativa e as morbidades que serão causadas no pós-operatório em decorrência da extensão da cirurgia. Idealmente essa escolha deve ser feita em conjunto com o paciente, colocando os prós e os contras da agressividade do procedimento.

Nos casos de pacientes já com doença avançada e metastática, recomenda-se a realização de cirurgia cervical menos agressiva visando à preservação da fala, da deglutição e da função das paratireoides, mas com a retirada do tumor de forma a manter livres as vias respiratórias e impedir sintomas compressivos cervicais. Nessa situação, a doença é considerada incurável e, portanto, o tratamento cirúrgico tem função meramente paliativa. Nesses casos, deve-se considerar a possibilidade de outras modalidades de intervenções paliativas caso a caso, como radioterapia externa, embolização hepática ou estudos clínicos com fármacos quimioterápicos em centros de referência para o tratamento desse tipo de neoplasia.

Pacientes que não tinham suspeita de CMT, mas que descobriram esse diagnóstico apenas no pós-operatório de tireoidectomia realizada por outra razão, permite-se a realização de apenas uma tireoidectomia parcial nos casos de CMT esporádicos menores de 1 cm, focais, unicêntricos, com margens cirúrgicas livres, ausência de hiperplasia de células C ao redor, USG cervical sem acometimento linfonodal e calcitonina indetectável no pós-operatório. Caso contrário, deve-se fazer a totalização da tireoidectomia com esvaziamento ganglionar no mínimo da cadeia central. Caso o

paciente já tenha sido submetido à tireoidectomia total, mas não tenha realizado o esvaziamento central, então se pode optar por apenas seguimento sem necessariamente reoperar somente para fazer o esvaziamento. Essa conduta só é possível se o nódulo for menor do que 1 cm, sem invasão neural, vascular, sem comprometimento dos linfonodos, sem nenhum fator de risco adicional, com calcitonina, basal e pós-estímulo, indetectável em 2 meses de pós-operatório.

Apesar de estudos mostrarem que aproximadamente 50% dos CMT esporádicos sofrem mutações somáticas (no tecido doente, e não no sangue periférico) do gene *RET*, a pesquisa dessa mutação no tecido tireoidiano doente não é atualmente indicada, pois não mudará a conduta do seguimento, apesar de alguns estudos mostrarem que os tumores com esse tipo de mutação parecem ter um curso clínico mais agressivo do que os sem a mutação.

Estadiamento TNM para carcinomas medulares de tireoide

TNM

- T1: tumor ≤ 2 cm
- T2: tumor > 2 cm, ≤ 4 cm
- T3: tumor > 4 cm ou com invasão extratireoidiana microscópica mínima
- T4a: tumor com invasão extratireoidiana de tecido subcutâneo, traqueia, laringe, esôfago ou nervo laríngeo recorrente
- T4b: tumor com invasão de carótidas, vasos mediastinais ou fáscia pré-vertebral
- N0: sem acometimento linfonodal
- N1a: acometimento da cadeia central (nível VI)
- N2b: acometimento da cadeia lateral ou linfonodos cervicais ou mediastinais superiores
- M0: ausência de metástases à distância
- M1: presença de metástases à distância.

Estadiamento

- E1: T1N0M0
- E2: T2N0M0

- E3: T3N0M0 ou T1-3N1aM0
- E4A: T4aN0-1aM0 ou T1-4aN1bM0
- E4B: T4bN0-1bM0
- E4C: qualquer M1.

Seguimento pós-operatório

Após a tireoidectomia total com esvaziamento cervical central (e lateral nos casos de acometimento de cadeia lateral), deve-se aguardar cerca de 2 a 3 meses para fazer a primeira dosagem de calcitonina e CEA, que geralmente demoram este período de tempo para chegarem ao seu nadir.

Nos pacientes com calcitonina basal indetectável no pós-operatório, considera-se que está em remissão bioquímica, com risco de recorrência ao longo da vida de apenas 3%. Nestes casos, a chance de se encontrar alguma doença à distância em exames de imagem é muito pequena, e por isso recomenda-se apenas obter uma USG cervical (para se ter um exame de controle basal) no pós-operatório, sem necessidade de exames de imagem adicionais, mantendo o seguimento com dosagem de calcitonina e CEA a cada 6 meses por pelo menos 2 anos, e caso se mantenham indetectáveis, fazer reavaliação anual.

Alguns autores recomendam que, além da dosagem da calcitonina basal, dever-se-ia idealmente realizar um teste de estímulo para calcitonina. Este estímulo pode ser feito com a pentagastrina (não disponível no Brasil) ou com cálcio, administrando-se 2,5 mg de cálcio/kg por via intravenosa em 1 min, com dosagem de calcitonina nos tempos 0, 2, 5 e 15 min (lembrando que cada ampola de gluconato de cálcio a 10% contém 91 mg de cálcio). No entanto, como a pentagastrina não está disponível em muitos países, o teste de infusão de cálcio é menos sensível e específico que o da pentagastrina, e a detecção de níveis elevados de calcitonina apenas no teste dinâmico na ausência da sua detecção no estado basal do paciente geralmente sugere presença de remanescente de doença microscópica e não detectável nos exames de imagem. A maioria dos autores acha que a realização destes testes é desnecessária, pois acaba aumentando os custos, a ansiedade do paciente e do médico e não muda a conduta terapêutica. O consenso brasileiro sugere que os testes dinâmicos não sejam realizados em casos de calcitonina

basal indetectável.

Para os pacientes com calcitonina detectável no pós-operatório, mas em valores inferiores a 150 pg/mℓ, é maior a probabilidade que se trate de doença local cervical. Portanto, recomenda-se realizar uma USG cervical de boa qualidade para avaliação de linfonodomegalias ou doença residual local. Caso haja suspeita de linfonodo acometido, deve-se fazer a punção com dosagem da calcitonina no lavado da agulha. Confirmando-se o acometimento do linfonodo, deve-se realizar nova cirurgia cervical para a retirada de todos os linfonodos acometidos, com ideal curativo. Embora uma porcentagem pequena de pacientes obtenha cura bioquímica com negativação da calcitonina com esse procedimento, sabe-se que a maioria manterá calcitonina detectável e não obterá a cura. Nos casos em que não se detectar doença cervical à ultrassonografia, a reabordagem cirúrgica cervical empírica em busca de linfonodos acometidos não está indicada, pois estudos já foram feitos realizando esta conduta, com resultados desanimadores. Nestes casos, sugere-se realizar pesquisa de metástase à distância com outros exames de imagem (TC cervical, TC de tórax, TC ou RNM abdome, cintilografia óssea, RNM de coluna e pelve, podendo estender a investigação em casos selecionados com PET-FDG [tomografia por emissão de pósitrons com 18-fluorodesoxiglicose], MIBG, octreoscan, dentre outros, como o PET-DOPA, que apesar de ser mais sensível para detectar a recorrência, é um exame pouco disponível atualmente), apesar de que a grande maioria dos pacientes não terá metástase à distância detectável nestes tipos de exames de imagens com níveis séricos de calcitonina < 150 pg/mℓ. Por este motivo, esta investigação adicional ainda não é obrigatória neste momento, sendo a conduta expectante e observacional uma possibilidade aceitável nesta condição.

Já nos pacientes com valores de calcitonina > 150 pg/mℓ no pós-operatório, os exames de imagem listados anteriormente para investigação de doença metastática devem ser solicitados. Nos casos de pacientes com apenas linfonodos cervicais menores de 1 cm, assintomáticos e sem crescimento rápido, pode-se considerar apenas conduta expectante, pois muitos cirurgiões consideram este tamanho muito difícil para ressecção cirúrgica, principalmente em um pescoço que já foi previamente operado. Em casos de pacientes apenas com linfonodos > 1 cm sem doença à distância, deve-se indicar ressecção cirúrgica do linfonodo. Nos casos de presença de doença metastática, o paciente deve ser considerado incurável e, portanto, o tratamento passa a ser apenas

paliativo, com cirurgia apenas para descompressão, nos casos de sintomas compressivos, e tratamentos adicionais como radioterapia, quimioembolização ou estudos clínicos com quimioterapia em casos selecionados. Esses estudos geralmente utilizam fármacos, como fluoracil, doxorrubicina, dacarbazina e estreptozotocina, e mostram índices de remissão baixos, de aproximadamente 10 a 20% dos pacientes. Nos últimos anos, novas drogas estão sendo estudadas para o tratamento do CMT metastático, tendo como alvo o bloqueio da ativação descontrolada de receptores tirosinoquinase, incluindo RET, fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e fator de crescimento epidérmico (EGF), que estão associados ao crescimento e progressão tumoral. Nos EUA, dois inibidores de tirosinoquinase foram aprovados para o tratamento de CMT metastático: vandetanive e cabozantinibe. No Brasil somente o vandetanibe (Caprelsa, comprimidos de 100 mg e 300 mg) está liberado. O vandetanibe atua sobre o RET, VEGF e EGF, promovendo um aumento da sobrevida livre de progressão da doença, sem melhora, entretanto, na sobrevida dos pacientes. Deve ser utilizado na dose de 300 mg/dia, com redução até 100 mg/dia, se houver efeitos colaterais importantes ou insuficiência renal moderada. Os efeitos colaterais mais comuns incluem sintomas gastrintestinais (diarreia, náuseas), *rash* cutâneo, hipertensão e prolongamento do intervalo QTc (dose-dependente e com indicação de monitorar periodicamente eletrocardiograma e eletrólitos). Contraindicado na síndrome do QT longo congênito e na insuficiência hepática.

Devem ser consideradas como alvos do tratamento paliativo as metástases que se encontrarem em localizações críticas [como sistema nervoso central (SNC), coluna, muito próximas de vias respiratórias com risco de compressão, metástases ósseas causando dor ou fratura] ou metástases funcionantes provocando síndromes clínicas de hiperprodução hormonal. Estas são as metástases que devem ser alvo de tratamento paliativo, cirúrgico ou não.

A radioterapia cervical não deve ser realizada de rotina no pós-operatório de pacientes que permanecem com calcitonina elevada, mas apenas naqueles com margens cirúrgicas comprometidas (R1) ou livres, porém com acometimento de tecidos extratireoidianos, como tecido subcutâneo, na avaliação anatomopatológica, com manutenção da calcitonina elevada no pós-operatório.

As metástases de SNC devem ser tratadas cirurgicamente, se possível. Caso

contrário, devem ser irradiadas.

As metástases ósseas para a coluna, com compressão medular, devem ser tratadas com glicocorticoides e avaliadas para a possibilidade de tratamento cirúrgico ou radioterápico. Metástases ósseas em locais suscetíveis à fratura também devem ser consideradas para tratamento cirúrgico paliativo. Metástases ósseas dolorosas podem ser candidatas ao tratamento paliativo com radioterapia. Aquelas que forem assintomáticas e indolores podem ser apenas seguidas clinicamente.

As metástases pulmonares e mediastinais devem ser tratadas cirurgicamente, por radioterapia ou ablação por radiofrequência, se estiverem causando compressão de traqueia ou via respiratória ou sangramentos. Podem ainda ser candidatas à participação de estudos clínicos para novos quimioterápicos.

As metástases hepáticas podem ser acompanhadas apenas se forem indolores e assintomáticas. Caso contrário, devem ser ressecadas cirurgicamente, sejam únicas ou agrupadas em um pequeno segmento do fígado, se não devem ser alvo de tratamento com quimioembolização, ablação por radiofrequência, injeção percutânea de etanol, ou com fármacos experimentais em estudos clínicos.

Nos pacientes com calcitonina elevada, mas sem metástases à distância detectadas em exames de imagem, o prognóstico costuma ser bom. Recomenda-se fazer a avaliação com CEA e calcitonina a cada 6 meses pelo menos durante 2 anos para calcular com mais precisão o tempo de duplicação desses marcadores, e então fazer uma reavaliação desses pacientes com exame físico, calcitonina e CEA (associado a exames de imagem adicionais, se houver incremento de pelo menos 20% no valor da calcitonina ou se esta estiver > 150 pg/mℓ) com frequência mínima anual ou em um tempo correspondente a um quarto do tempo de duplicação desses marcadores, o que for menor. Deve-se deixar claro que o tratamento com radioiodo não está indicado nos pacientes com carcinoma medular de tireoide, ao contrário do que é feito nos pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide, uma vez que as células C não captam iodo. Além disso, lembrar que neste tipo de câncer de tireoide, a reposição de levotiroxina no pós-operatório deve almejar manter o TSH nos níveis da normalidade, também não havendo nestes casos indicação de supressão do TSH com levotiroxina.

Tratamento paliativo dos sintomas de hipersecreção hormonal

O CMT pode cursar com sintomas clínicos causados pela hipersecreção hormonal. A hipercalcitoninemia, por exemplo, pode causar diarreia tanto por aumento das secreções digestivas quanto da motilidade gastrintestinal. Quando não for possível resolver esse problema com o *debulking* tumoral, com vistas a reduzir os níveis séricos de calcitonina, deve-se controlar esse tipo de sintoma com o uso de medicamentos inibidores do peristaltismo, como loperamida ou codeína, e, em casos selecionados, pode-se associar o uso de análogos de somatostatina, como octreotida.

Os casos de síndrome de Cushing ectópica, causados por CMT secretor de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) ou hormônio liberador de corticotrofina (CRH), quando não puderem ser controlados pela ressecção cirúrgica das metástases hepáticas ou sua radioablação, o controle da hipersecreção de cortisol pode ser tentado com medicamentos, como cetoconazol, aminoglutetimida, mitotane, mifepristona, metirapona ou até adrenalectomia bilateral, em última instância.

Prognóstico

A sobrevida atual de pacientes com diagnóstico de CMT em 10 anos é de aproximadamente 75%, variando conforme idade, tamanho do tumor, acometimento linfonodal e metástases à distância:

- Pacientes em estádio I pela classificação TNM: sobrevida em 10 anos de 100%
- Pacientes em estádio II pela classificação TNM: sobrevida em 10 anos de 93%
- Pacientes em estádio III pela classificação TNM: sobrevida em 10 anos de 71%
- Pacientes em estádio IV pela classificação TNM: sobrevida em 10 anos de 21%.

Além disso, o tempo de duplicação (DB) da calcitonina e do CEA também se mostraram como fatores preditivos independentes de sobrevida. Estudos mostraram uma sobrevida de 8% em 10 anos, quando o DB da calcitonina foi inferior a 6 meses, 37% se o DB está entre 6 e 12 meses e 100% de sobrevida, quando o DB é > 2 anos. Esse cálculo deve ser feito com o uso de calculadoras de risco, encontradas no *site* da ATA.

Apesar de a maioria dos pacientes que apresenta aumento progressivo da calcitonina também apresentar aumento do CEA, sabe-se que uma pequena parcela

deles pode mostrar incremento do CEA na vigência de calcitonina estável ou até decrescente. Nestes casos, deve-se lembrar de que o CEA pode ser produzido por outros tipos de tumores malignos (como tumores digestivos, pulmonares, de mama, próstata e ovários), por doenças benignas (como cistos broncogênicos, doenças inflamatórias intestinais, doença pulmonar obstrutiva crônica, pneumopatias benignas) e, em última instância, sabe-se que pode haver uma pequena parcela de CMT que sofrem desdiferenciação ao longo do seu seguimento, tornando-se mais agressivos, deixando de produzir calcitonina e passando a produzir mais CEA. Nestes casos, o prognóstico torna-se bastante reservado.

Sugestões de leitura

Ahmed SR, Ball DW. Incidentally discovered medullary thyroid cancer: diagnostic strategies and treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):1237-45.

Cherenko M et al. Mild hypercalcitoninaemia and sporadic thyroid disease. *British Journal of Surgery.* 2010;97:684-90.

Doyle P et al. Potency and tolerance of calcitonin stimulation with high-dose calcium versus pentagastrina in normal adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(8):2970-4.

Kendall-Taylor P. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol.* 2003;58:400-2.

Kloss RT et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid.* 2009;19(6).

Maia AL, Siqueira DR, Kulcsar MAV et al. Diagnóstico, tratamento e seguimento do carcinoma medular de tireoide: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2014;58(7):667-700.

Wells SA et al. Multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma: an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(8):3149-64.

67

Tireoidopatias na Gestação

Modificações fisiológicas da função tireoidiana na gestação

Durante a gravidez, algumas modificações ocorrem de forma fisiológica no funcionamento da glândula tireoidiana, conforme descrito a seguir.

Primeiro trimestre

O incremento do beta-hCG (gonadotrofina coriônica humana beta), que é uma molécula com grande mimetismo molecular com o hormônio tireoestimulante (TSH) devido à subunidade alfa semelhante entre as duas moléculas, causa um aumento na síntese dos hormônios tireoidianos, resultando em aumento de tri-iodotironina (T3) e tiroxina (T4) totais e leve supressão do TSH. Tem-se, então, um hipertireoidismo leve típico do final do primeiro trimestre da gestação. Além disso, o hiperestrogenismo da gestação causa um aumento de globulina ligadora de tiroxina (TBG), que culmina em aumento adicional de T3 e T4 totais. Portanto, o primeiro trimestre da gestação é caracterizado por uma redução discreta do TSH, com aumento de T3 e T4 totais (1,5 vez o valor de referência das não gestantes) e aumento de até 10% nos hormônios tireoidianos livres, caso fossem medidos por método direto, de diálise. No entanto, como medimos os hormônios livres na prática apenas por métodos indiretos, então eles acabam aparecendo falsamente reduzidos, devido ao aumento sérico da TBG.

Durante a gestação, a tireoide aumenta de 10 a 20% de tamanho e passa a sintetizar 50% a mais de hormônio tireoidiano, de modo que a necessidade de ingesta de iodo também aumenta bastante durante o período gestacional, sendo de pelo menos 250 µg/dia de iodo, em vez de 150 µg/dia necessários para as não gestantes.

Segundo trimestre

O TSH volta para valores de referência da não gestante, mas geralmente fica no limite

inferior da normalidade. Hormônios livres também começam a normalizar. Hormônios totais permanecem cerca de 1,5 vez o limite superior da normalidade para não gestantes, devido ao aumento da TBG, que permanece bastante alta em função dc hiperestrogenismo.

Terceiro trimestre

Nesse momento, o TSH e os hormônios tireoidianos livres já normalizaram. Os hormônios totais continuam elevados, assim como a dosagem de T3 e T4 livres permanece falsamente baixa em função do aumento contínuo da TBG (hiperestrogenemia).

Ingesta de iodo durante a gestação

A gestante e a lactante necessitam de ingesta de quantidades maiores de iodo [250 μg/dia em vez de 150 μg/dia das não gestantes, segundo a Organização Mundial da Saúde – (OMS)] para evitar déficit neurológico fetal. Isso porque a síntese de hormônio tireoidiano pela gestante aumenta em 50% para conseguir manter T4 livre normal, já que TBG aumenta tanto pelo hiperestrogenismo. Além disso, deve haver maior aporte de iodo para a tireoide fetal sintetizar hormônios tireoidianos. Para saber se a gestante está com ingesta suficiente de iodo, pode-se fazer avaliação da iodúria, que deve estar idealmente entre 149 e 249 μg/ℓ. Polivitamínicos utilizados em gestantes devem conter no mínimo 150 μg de iodo por comprimido. O polivitamínico Materna, por exemplo, tem essa concentração. A não ingestão de iodo pela gestante causa queda dos hormônios tireoidianos, aumento de TSH, aumento da relação T3/T4 e bócio materno e fetal.

Doses acima de 500 μg/dia de iodo podem causar efeito Wolff-Chaikoff (bloqueio da organificação do iodo) com hipotireoidismo fetal, por isso devem ser evitadas. Um comprimido de 200 mg de amiodarona, por exemplo, contém 75 mg de iodo; 1 mℓ de contraste iodado contém 380 mg de iodo. Alguns antissépticos iodados também são riquíssimos em iodo e devem ser evitados na gestação.

Valores de referência dos testes de função tireoidiana na

gestação

O ideal seria que cada laboratório tivesse seus valores de referência para o TSH durante cada trimestre da gestação. No entanto, na sua ausência, a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) recomenda que sejam considerados como valores normais de TSH durante a gestação:

- No primeiro trimestre: TSH de 0,1 a 2,5 mUI/ℓ
- No segundo trimestre: TSH de 0,2 a 3,5 mUIℓ (pela American Thyroid Association [ATA]: de 0,2 a 3,0 mUI/ℓ)
- No terceiro trimestre: TSH de 0,3 a 3,5 mUI/ℓ (pela ATA: de 0,3 a 3 mUI/ℓ).

Já para T3 e T4, como suas frações livres aparecem falsamente baixas na gestação, mas não há dados compilados para estabelecimento de valores de referência nas gestantes, recomenda-se que nesse período a função tireoidiana seja avaliada baseando-se no TSH e em T3 e T4 totais, que devem estar em valores 50% mais altos que os valores de referência das não gestantes, devido ao aumento da TBG.

Autoanticorpos tireoidianos na gestante

Cerca de 10 a 20% das gestantes terão positividade para autoanticorpos tireoidianos (antitireoperoxidase [TPO], antitireoglobulina [Tg]) na vigência de função tireoidiana normal.

A presença de anti-TPO (e outros autoanticorpos) na gestante está correlacionada positivamente com 2 a 4 vezes maior risco de abortamento. Não se sabe se a relação é causal ou se a presença dos anticorpos antitireoidianos é apenas um marcador de autoimunidade, que pode estar presente em outros locais que afetem mais diretamente a gestação. Além disso, a presença de anti-TPO na gestante está correlacionada com maior perda fetal em pacientes submetidas a técnicas de reprodução assistida, maior risco de parto prematuro, maior risco de hipotireoidismo na gravidez e aumenta em 27 vezes o risco de tireoidite pós-parto, que pode chegar a 33 a 50% das gestantes anti-TPO positivas no primeiro trimestre da gestação.

No entanto, até o momento não há indicação formal para se fazer rastreio das gestantes com autoanticorpos, e nem há tratamento específico para aquelas que tiverem

positividade nesse exame. Alguns estudos sugerem que o uso de levotiroxina ou imunoglobulina em mulheres eutireóideas com autoanticorpos positivos pode aumentar a chance de gravidez com sucesso, apesar de as evidências ainda serem insuficientes para poder indicar esse tipo de tratamento nessa situação.

Hipertireoidismo na gestação

Etiologias possíveis

- Hipertireoidismo gestacional (causa mais comum de redução do TSH na gestação acometendo cerca de 1 a 3% das gestantes, ocorre geralmente no primeiro trimestre da gestação, pela elevação do beta-hCG): é leve e não indica tratamento
- Doença de Graves (acomete cerca de 0,1 a 1% das gestantes): geralmente piora no primeiro trimestre, melhora no segundo e no terceiro trimestres, e piora novamente após o parto
- Bócio multinodular tóxico (BMNT): pouco comum
- Adenoma tóxico
- Tireoidite
- Mola hidatiforme ou coriocarcinoma: elevação importante do beta-hCG causando tireotoxicose semelhante à doença de Graves, mas com autoanticorpo estimulador do receptor de hormônio tireoestimulante (TRAb) negativo e sem oftalmopatia.

Diagnóstico

Deve ser baseado no valor do TSH e dos hormônios livres, que devem ser interpretados conforme tabelas para cada trimestre da gestação, ou dos hormônios totais, lembrando que seu valor normal durante a gestação deve ser 1,5 vez o valor normal da não gestante.

Diagnóstico diferencial

É importante saber diferenciar a causa do hipertireoidismo. No primeiro trimestre é muito comum o “hipertireoidismo gestacional do primeiro trimestre”, que é um hipertireoidismo bioquímico, com supressão de TSH e aumento de T3 e T4 totais devido ao mimetismo molecular que o beta-hCG exerce sobre o receptor de TSH da tireoide. No entanto, esse hipertireoidismo é fisiológico, leve, muitas vezes

assintomático, transitório, não leva a sintomas exacerbados de hipertireoidismo e não deve ser tratado, uma vez que não cursa com prejuízos para a gestante nem para o feto. Portanto, um TSH suprimido, porém ainda detectável, no primeiro trimestre da gestaçãc não deve ser tratado, caso não seja acompanhado de sintomatologia compatível com tireotoxicose, que sugira que o caso realmente possa se tratar de um hipertireoidismo real, como uma doença de Graves ou alguma outra causa não gestacional do hipertireoidismo, cujo quadro clínico é bem mais sintomático.

Para ajudar a diferenciar o hipertireoidismo transitório gestacional do primeiro trimestre de outras causas de hipertireoidismo, deve-se estar atento a sinais e sintomas, como dificuldade em ganhar peso, sudorese, palpitações, agitação, intolerância ao calor, oftalmopatia, TRAb positivo e presença de bócio. A solicitação de TRAb e de T3 não é obrigatória para todas as gestantes com hipertireoidismo, mas esses resultados podem ajudar no diagnóstico diferencial dos casos em que ainda não se tem certeza da etiologia do hipertireoidismo (favorecendo a doença de Graves, se o TRAb foi positivo e se a relação T3/T4 for > 20). Pacientes com hipertireoidismo franco na gestação precisam ser tratadas, pois esses quadros (mas não o hipertireoidismo subclínico) aumentam o risco de complicações, como pré-eclâmpsia, hipertensão, parto prematuro, restrição de crescimento intrauterino e insuficiência cardíaca congestiva (ICC) materna. Além disso, deve-se tomar cuidado com o desencadeamento de tempestade tireoidiana por eventos como infecção, parto, abortamento etc.

Gestantes com quadro de hiperêmese gravídica (vômitos incoercíveis, perda de 5% do peso, desidratação, cetonúria) têm níveis de beta-hCG muito elevados e, por isso, podem cursar com um quadro de hipertireoidismo gestacional transitório mais sintomático. Geralmente, o pico de hCG ocorre na 12ª semana de gestação e, caso seja > 75 a 100.000 mUI/mℓ e dure mais de 1 semana, costumam ocorrer sintomas de hipertireoidismo associados à hiperêmese gravídica.

Já no segundo trimestre, como o beta-hCG diminui, o TSH começa a se desbloquear e os hormônios livres também se reduzem. Os hormônios totais, por dependerem da TBG que se eleva muito durante toda a gestação, continuam cerca de 1,5 vez acima do valor de referência da não grávida. No terceiro trimestre, essas alterações são ainda mais leves.

Conduta

Hipertireoidismo gestacional transitório. Não deve ser tratado. Apenas é acompanhado e seguido com avaliações clínicas e dosagens hormonais a cada 4 semanas.

Hipertireoidismo subclínico na gestação. Não há indicação de tratamento, pelo risco das tionamidas na gestação, que não compensa o benefício do tratamento do hipertireoidismo subclínico. Os estudos mostram que o hipertireoidismo subclínico não traz consequências maléficas para a mãe e nem para o feto durante a gestação, por isso não precisa ser tratado.

Dúvida quanto à etiologia (quadro intermediário). Pode-se tentar um curso de tionamida para avaliar se há melhora clínica. Se houver recidiva do hipertireoidismo após descontinuidade da tionamida, a probabilidade de que se trate de doença de Graves é maior.

Hipertireoidismo franco (doença de Graves ou outra etiologia). Iniciar tionamida (propiltiouracil – PTU no primeiro trimestre; metimazol – MMZ no segundo e no terceiro trimestres). Lembre-se que a doença de Graves pode melhorar nos últimos trimestres da gestação, sendo geralmente necessário reduzir a dose da tionamida nessa fase. Como as tionamidas ultrapassam normalmente a barreira placentária, elas são capazes de inibir o funcionamento da tireoide fetal, que já está formada com 12 semanas de idade gestacional, e causar hipotireoidismo fetal. Portanto, devem ser administradas sempre na menor dose possível, para controlar a sintomatologia materna.

Prefere-se PTU no primeiro trimestre, pelo risco do MMZ causar aplasia cútis atresia de coanas e de esôfago e face dismórfica. Mulheres já em uso de tionamidas que vão engravidar devem trocar o MMZ por PTU. Apesar dessa relação do MMZ com esses tipos de malformações ainda não estar completamente comprovada, prefere-se o uso de PTU durante o primeiro trimestre, já que até hoje nunca foi descrita nenhuma malformação com o seu uso durante a gestação.

Durante o segundo e o terceiro trimestres, troca-se por MMZ, devido ao menor risco de hepatotoxicidade. Geralmente deve-se começar com a menor dose possível (p.ex., PTU 50 mg 2 a 3 vezes/dia) e ir titulando com dosagens hormonais até os seguintes alvos:

- TSH em torno de 0,05 mUI/ℓ
- T4 livre entre 1,7 a 2,2 ng/dℓ
- T3 total em torno de 200 a 250 ng/dℓ
- T4 total entre 14 e 20 µg/dℓ.

Ou seja, deve-se sempre deixar a mãe levemente hipertireóidea.

O tratamento do hipertireoidismo na gestação deve almejar o uso da mínima dose possível de tionamida para manter o T3 e o T4 totais cerca de 1,5 vez o valor normal da não gestante, os hormônios livres no limite superior ou um pouco elevados e o TSH levemente suprimido (mimetizando o que acontece em uma gravidez fisiológica). Se o tratamento cursar com TSH normal e T3 e T4 normais, isto significa que a gestante está hipertratada e a dose da tionamida deve ser reduzida.

Foi visto que, quando a T4L está no terço superior da normalidade, os hormônios fetais encontram-se normais em 90% dos casos. Quando a T4L materno está nos dois terços inferiores da normalidade, os hormônios fetais estão normais em apenas 36% dos casos. Quando os hormônios maternos estão abaixo do limite inferior da normalidade, os hormônios fetais estão invariavelmente baixos.

Deve-se monitorar a função tireoidiana a cada 4 semanas.

O melhor exame para monitorar o tratamento é a T4 livre. No entanto, sabe-se que as mudanças da TBG podem, às vezes, dificultar a interpretação dos hormônios livres, e por este motivo pode-se optar por monitorar com os hormônios totais.

Em casos de contraindicação à tionamida ou de necessidade urgente de curar o hipertireoidismo rapidamente, indica-se tireoidectomia. A tireoidectomia deve ser evitada no primeiro trimestre pelo risco de teratogenicidade dos anestésicos e de abortamentos, e deve ser evitada no terceiro trimestre pelo risco de parto prematuro. Portanto, sempre que possível, deve-se programar a cirurgia para o segundo trimestre, quando os riscos são menores. O preparo para a cirurgia também inclui deixar a paciente eutireóidea (se possível com tionamidas), usar iodo por 10 a 14 dias e betabloqueadores para controle adrenérgico.

São indicações de tratamento cirúrgico do hipertireoidismo na gestação: reação adversa grave às tionamidas; necessidades crescentes de aumento de dose de tionamidas, com dificuldade de controlar a doença; má adesão medicamentosa.

Nunca se deve realizar radioiodoterapia (RIT) na gestante, pois há risco de hipotireoidismo fetal, se a RIT for realizada após 12 semanas de idade gestacional, e risco teórico de câncer no feto, abortamento, malformações, retardo de crescimento intrauterino e retardo intelectual associado a hipotireoidismo fetal/cretinismo.

Os betabloqueadores, como o propranolol 20 a 40 mg, 3 a 4 vezes/dia, podem ser utilizados para as pacientes com muitos sintomas adrenérgicos, mas devem ser idealmente suspensos após o controle (tenta-se suspender já após 2 a 6 semanas), pois seu uso prolongado na gestação está associado a retardo de crescimento intrauterino, bradicardia fetal e hipoglicemia neonatal.

Sabe-se que o TRAb materno ultrapassa a barreira placentária, de modo que pode atuar sobre a tireoide fetal, causando hipertireoidismo fetal. Cerca de 1 a 5% das gestantes com doença de Graves têm fetos com hipertireoidismo pela passagem transplacentária do TRAb. O risco aumenta se houver história de outro filho com hipertireoidismo, se já foi realizado tratamento prévio com RIT (que não tem o efeito imunomodulatório das tionamidas em reduzir o TRAb e, em menor grau, pela tireoidectomia, já que acaba retirando o estímulo antigênico), e se os níveis séricos de TRAb estiverem muito elevados no momento do parto. Portanto, toda mulher que já teve doença de Graves ou está atualmente com hipertireoidismo e engravidar, deve ser avaliada quanto à presença do TRAb.

Caso a gestante tenha TRAb positivo depois de 22 a 26 semanas de idade gestacional, o risco do feto apresentar hipertireoidismo nos primeiros meses de vida é grande, pois o TRAb demora algumas semanas para ser clareado, enquanto o MMZ é eliminado rapidamente da circulação fetal. Por outro lado, caso o TRAb esteja negativo durante a gestação (e isso pode acontecer principalmente depois de 20 semanas), é indicado que se faça uma avaliação da suspensão da tionamida, pois ela pode cruzar a barreira e causar o hipotireoidismo fetal. É muito rara a ocorrência de hipertireoidismo em fetos de gestantes com TRAb negativo.

As gestantes com TRAb positivo devem realizar USG seriadas para avaliar crescimento intrauterino fetal, volume de líquido amniótico, bócio fetal, frequência cardíaca (FC) e vitalidade fetal, sinais de edema ou ICC fetal, avaliação cardiovascular e esquelética fetal. Fetos com hipertireoidismo geralmente desenvolvem bócio (sinal mais precoce), FC sustentada > 170 bpm, retardo de crescimento

intrauterino, aceleração na maturação esquelética, hidropisia e sinais de ICC fetal. Raramente será indicada a coleta de sangue fetal por punção de cordão umbilical (se houver dúvida sobre a função tireoidiana fetal, quando o diagnóstico realmente fizer diferença na conduta médica, como nos casos em que o feto se apresenta apenas com bócio, mas não se sabe se por hipo ou por hipertireoidismo). Geralmente, o diagnóstico de hipo ou hipertireoidismo fetal depende mais de parâmetros clínicos e ultrassonográficos do que laboratoriais. Os hipertireoidismos fetais são tratados com tionamidas, e o hipotireoidismo fetal, causado pelo uso de antitireoidianos maternos, deve ser tratado com suspensão da medicação antitireoidiana e, ocasionalmente, o uso de levotiroxina intra-amniótica.

Seguimento

Mulheres que já tinham diagnóstico prévio de doença de Graves e entraram em remissão antes de engravidarem têm pequeno risco de recidiva da doença durante a gestação e risco maior de recidiva da doença no período pós-parto. O risco de tireoidite pós-parto também é aumentado nesta população. Vale a pena fazer um seguimento com dosagem de hormônios tireoidianos regularmente para monitoramento.

O uso de tionamidas não contraindica a amamentação, pois até o momento não detectou nenhuma alteração nos lactentes de mães em uso das tionamidas. Prefere-se usar o MMZ e sempre tomar a medicação após o término de uma amamentação, nunca antes.

Acompanhar o recém-nascido pelo risco de hipotireoidismo (pela ação das tionamidas sobre a tireoide fetal) e de hipertireoidismo, se a gestante for TRAb-positiva.

Hipotireoidismo na gestação

Prevalência

Cerca de 0,5% das gestantes têm hipotireoidismo clínico e de 2 a 3%, hipotireoidismo subclínico, que deve ser sempre tratado nesta situação.

Etiologia

- Tireoidite de Hashimoto (grande maioria)

- Tratamento prévio de hipertireoidismo (RIT ou cirurgia)
- Hipotireoidismo central (hipofisite linfocítica na gestação ou pós-parto)
- Deficiência de iodo.

Diagnóstico

Confirmado pelas dosagens hormonais (TSH elevado com ou sem T3 e T4 normais ou reduzidos). Lembrar que na gestação normal o TSH deve estar no limite inferior (< 2,5 mUI/ℓ principalmente no primeiro trimestre, podendo ficar < 3,5 mUI/ℓ nos 2º e 3º trimestres pela Sociedade Brasileira, e até 3 mUI/ℓ pela ATA) e os hormônios totais (T3 e T4 totais) se elevam em 1,5 vez o valor de normalidade da não gestante. Portanto, deve-se atentar para não considerar os valores de referência da não gestante, pois neste caso haverá uma tendência em subdiagnosticar uma gestante com hipotireoidismo. Os autoanticorpos (anti-TPO e antitireoglobulina) também devem ser dosados para avaliar a etiologia do hipotireoidismo, se é mesmo autoimune.

Consequências

- Infertilidade, abortamento e morte fetal
- Anemia na gravidez
- Hipertensão na gravidez
- Ganho de peso
- Parto prematuro e baixo peso ao nascer
- Ruptura prematura de membranas
- Hemorragias
- Desconforto respiratório do recém-nascido (RN)
- Morte prematura do RN
- Déficit intelectual, déficit de QI (coeficiente de inteligência), retardo mental e neurológico e déficit de aprendizado (a tireoide fetal só começa a funcionar no meio da gestação, de modo que na primeira metade da gestação o feto depende dos hormônios tireoidianos maternos para seu adequado desenvolvimento neurológico)
- Hipotireoidismo congênito pela passagem de autoanticorpos maternos pela placenta (muito raro).

Estudos comprovaram que, em gestantes com hipotireoidismo, o tratamento com

levotiroxina está intimamente relacionado com o valor do quociente intelectual (QI) da criança que irá nascer. Quando tratadas, o QI da criança é normal, sem diferença entre os filhos de mães-controles (sem hipotireoidismo). Quando não tratadas, o QI das crianças é significantemente menor.

Conduta

Recomenda-se ingestão suficiente de iodo (250 µg/dia), além de tratamento com levotiroxina em todas as gestantes com hipotireoidismo clínico ou subclínico, visando a manter o TSH dentro da faixa de referência para o trimestre da gestação.

A mulher que tem hipotireoidismo antes de engravidar deve estar com sua função tireoidiana bem compensada antes de engravidar, com TSH < 2,5 mUI/ℓ; portanto, deve-se tratar nesse caso o hipotireoidismo subclínico. Depois que engravida, a dose do hormônio pode ser aumentada conforme resultado de TSH nos exames de seguimento da paciente (geralmente há necessidade de aumento após 4 a 6 semanas de idade gestacional em 50 a 85% das pacientes), ou opta-se por já aumentar de 30 a 50% a dose pré-gestacional, antes mesmo de esperar o TSH se elevar um pouco. Uma pequena parcela de pacientes (15 a 50%, variando conforme o estudo) pode não precisar de aumento de dose da levotiroxina ao longo da gestação.

O aumento da dose de levotiroxina durante a gestação é devido a: aumento do volume de distribuição do fármaco (aumento da volemia da gestante); aumento da TBG com maior ligação ao fármaco e passagem transplacentária do hormônio tireoidiano para o feto. Parece que as necessidades de maiores doses de levotiroxina aumentam entre 4 e 6 semanas e atingem um platô após 16 a 20 semanas.

A porcentagem de aumento da levotiroxina requerida na gestação depende da causa do hipotireoidismo da paciente e da presença ou não de função tireoidiana residual (pacientes com Hashimoto em geral requerem doses menores de aumento que pacientes pós-RIT ou tireoidectomia total). Os estudos mostram que 85% das mulheres com tireoidite de Hashimoto e 100% das tireoidectomizadas precisam aumentar a sua dose de levotiroxina já no primeiro trimestre da gestação.

Nas mulheres com hipotireoidismo diagnosticado na gestação, pode-se iniciar com dose maior nos primeiros dias de tratamento nos casos de hipotireoidismo acentuado. Outra opção seria iniciar com 100 a 150 µg/dia ou com dose calculada por quilo de

peso (2 a 2,4 μg/kg/dia). Na mulher não gestante, geralmente se inicia o tratamento de hipotireoidismo com 1,6 a 1,8 μg/kg/dia.

Gestantes sem diagnóstico prévio de hipotireoidismo, mas com TSH > 2,5 mUIℓ detectado na gestação, devem iniciar o uso de levotiroxina.

Hipotireoidismo subclínico deve ser sempre tratado na mulher gestante e na mulher que esteja planejando engravidar (indicação formal).

O TSH deve ficar < 2,5 mUIℓ durante toda a gestação (opcionalmente podendo manter até 3,5 mUI/ℓ nos segundo e terceiro trimestres pela SBEM e até 3 mUIℓ pela ATA). Após o ajuste da dose, deve-se dosar novo TSH a cada 4 semanas até atingir dose adequada. Depois, fazer controle a cada 8 semanas, com pelo menos uma dosagem entre 26 e 32 semanas.

Após o parto, reduzir novamente para a dose pré-gestacional (ou reduzir 30 a 50% caso não fosse tratada antes) após 4 semanas de puerpério, com nova dosagem de TSH 6 semanas após a redução da dose. Caso a gestante tenha a presença de anti-TPO, mas seja eutireóidea, deve-se avaliar o TSH a cada 4 semanas durante a primeira metade da gestação (até 20 semanas), com pelo menos uma dosagem de TSH entre 26 e 32 semanas, pelo alto risco de desenvolvimento de hipotireoidismo.

Toda puérpera positiva para anti-TPO deve ter seu TSH avaliado após 3 e 6 meses do parto, pelo risco de tireoidite pós-parto.

Tireoidite pós-parto

Dez por cento das mulheres desenvolvem tireoidite pós-parto. A presença de anti-TPO aumenta em 27 vezes a chance de desenvolver esta condição (prevalência de 33 a 60% nesses casos), que é muito rara em mulheres sem autoanticorpos tireoidianos (90% das mulheres com tireoidite pós-parto têm anti-TPO positivo). A presença de diabetes tipo 1 aumenta esse risco em 3 vezes. Estas pacientes de risco deveriam ter seu TSH dosado em 3 e 6 meses pós-parto. Outros fatores de risco incluem tabagismo, história familiar e genética.

A presença de anti-TPO geralmente causa uma inflamação do tecido tireoidiano, com infiltração linfocitária, gerando certo grau de tireoidite subclínica, mas que com o término da gestação pode causar exacerbação da imunidade, podendo deflagrar a

tireoidite clínica. A tireoidite pós-parto é induzida por uma descarga de autoimunidade após o parto, que pode acontecer em até 1 ano após o parto, e pode ser caracterizada pela presença de hipertireoidismo (com captação na cintilografia próxima de zero), hipotireoidismo, ou hipertireoidismo seguido de hipotireoidismo.

O clássico é passar por três fases:

- Tireotoxicose (1 a 6 meses): por liberação de hormônio pré-formado da glândula (cintilografia com glândula fria, mas idealmente deve-se evitar fazer cintilografia, já que a mulher vai amamentar e este exame contraindica amamentação). Geralmente acontece nos primeiros 2 meses após o parto, mas pode acontecer até 1 ano depois. A sintomatologia é bem mais leve do que o hipertireoidismo de Graves, incluindo um pouco de irritabilidade, fadiga, palpitações e intolerância ao calor. Trinta por cento das mulheres são assintomáticas nessa fase e somente 20% das pacientes passam por esta fase
- Hipotireoidismo transitório (geralmente entre 3 e 8 meses, mais comumente no sexto mês): cerca de 40 a 45% das mulheres terão sintomas (intolerância ao frio, pele seca, dores, fadiga, perda de energia e de concentração) e 20 a 25% passam por esta fase sem sintoma nenhum. Ainda é muito controverso se o hipotireoidismo pós-parto tem alguma relação ou não com depressão pós-parto. No entanto, o consenso da ATA indica fazer uma avaliação de TSH, T4 livre e anti-TPO em todas as puérperas com depressão pós-parto para excluir este possível fator contribuinte
- Eutireoidismo em 9 a 12 meses: a maioria das mulheres volta para função tireoidiana normal no final do primeiro ano de puerpério, mas 10 a 20% das mulheres podem ficar com hipotireoidismo permanente.

Algumas mulheres passam pelas três fases, algumas só pela fase de tireotoxicose e outras só pela fase de hipotireoidismo. Podem permanecer com hipotireoidismo permanente em alguns casos, por isso devem ser monitoradas com um TSH anual. Altos títulos de autoanticorpos, glândula bastante hipoecogênica (muita infiltração inflamatória) e hipotireoidismo acentuado são fatores de risco para manter em hipotireoidismo permanente.

O tratamento da tireoidite pós-parto deve ser apenas sintomático, uma vez que ele é transitório. Indica-se betabloqueador na fase de tireotoxicose sintomática (uso sempre

por no máximo 2 meses, pois é uma fase transitória) e levotiroxina na fase de hipotireoidismo se o TSH for > 10 ou se a mulher planeja engravidar novamente neste período. É importante monitorar e avaliar se a função tireoidiana volta ao normal ou desenvolve hipotireoidismo permanente. Pacientes que já tiveram tireoidite pós-parto deveriam ter uma dosagem de TSH a cada 2 meses durante o primeiro ano pós-parto e anual pelos próximos 5 a 10 anos, pelo risco de desenvolverem hipotireoidismo permanente neste período.

É importante saber diferenciar a 1ª fase da tireoidite pós-parto de uma puérpera com doença de Graves, que tem quadro clínico bem mais sintomático, bócio maior, vascularização maior, TRAb positivo, pode ter oftalmopatia e tem cintilografia com glândula difusamente hipercaptante. A relação T3/T4, na doença de Graves, geralmente é > 20. A mulher deve ser sempre tratada.

Estudos têm demonstrado que talvez a suplementação com selênio (50 a 200 μg/dia) possa reduzir a autoimunidade tireoidiana, de modo que mulheres eutireóideas com anti-TPO positivo têm menor chance de desenvolverem tireoidopatia na gestação se fizerem suplementação com selênio previamente. No entanto, pela escassez de estudos neste sentido, essa suplementação ainda não é recomendada atualmente pelos consensos.

Nódulos tireoidianos na gestação

A prevalência de nódulos tireoidianos em mulheres é muito alta, sendo de aproximadamente 5% de nódulos palpáveis e aproximadamente 20% de nódulos detectáveis à USG, e essa prevalência aumenta com a idade e a paridade. A gestação é um fator de risco para crescimento de nódulos tireoidianos preexistentes e também para o surgimento de novos nódulos.

Uma vez diagnosticado um nódulo tireoidiano na gestante, sua abordagem inicial será a mesma de um nódulo em mulher não gestante. Exceto a realização de cintilografia, que está contraindicada na gestação. Nódulos tireoidianos suspeitos, principalmente se acima de 1 cm, podem ser puncionados durante a gestação. A diferença será o momento ideal para abordagem cirúrgica, caso esteja indicada.

Resultados Bethesda III (ver oCapítulo 64, sobre nódulo tireoidiano) devem ser

repuncionados após o parto. Caso seja Bethesda IV-VI (com indicação cirúrgica) pode-se optar por operar no segundo trimestre da gestação, quando o risco é menor para a mãe e para o feto, ou por aguardar o término da gestação e operar apenas depois do parto, se o nódulo for de risco baixo. Não há diferença no prognóstico entre operar no 2º trimestre ou após o término da gestação, no caso de carcinomas papilíferos de histologia menos agressiva (variantes clássica ou folicular). No caso de tumores mais agressivos, como medular, anaplásico, oncocítico, histologias mais agressivas de papilíferos, nódulos que estão apresentando crescimento rápido ou suspeito para carcinoma oncocítico, estes deveriam ser operados no 2º trimestre, mantendo-se um TSH suprimido < 0,1 mUIℓ até a data da cirurgia. Em caso de nódulo suspeito para neoplasia folicular, pode-se deixar para operar pós-parto ou no 2º trimestre, dependendo do crescimento e da vontade da gestante.

Se a escolha for por operar um carcinoma papilífero de tireoide apenas após o término da gestação, deve-se acompanhar com ultrassonografia (USG) tireoide a cada trimestre, para avaliar o crescimento do tumor e o aparecimento de linfonodos. Caso haja crescimento de > 50% no volume ou de > 20% em pelo menos dois diâmetros ou aparecimento de linfonodos acometidos, deve-se optar pela realização da tireoidectomia durante a própria gestação. Caso contrário, deve-se proceder à supressão tumoral com levotiroxina, visando manter TSH de 0,1 a 0,5 mUIℓ (segundo consenso da ATA) durante a gestação até o momento da cirurgia.

Já nas pacientes com diagnóstico de carcinoma diferenciado de tireoide prévio, que engravidam ao longo do seguimento, deve-se manter o TSH suprimido com os mesmos alvos estabelecidos se não estivessem gestantes (TSH de 0,5 a 2 mUIℓ, caso seja paciente de baixo risco, TSH de 0,1 a 0,5 mUIℓ se for paciente de alto risco, mas sem doença clinicamente nem laboratorialmente evidente, TSH < 0,1 mUIℓ em casos de doença clinicamente evidente, segundo o consenso da ATA).

A RIT não pode ser realizada em gestante, lactante, nem em mulher que queira engravidar nos próximos 6 a 12 meses. A lactação deve ser suspensa 1 a 2 meses antes do radioiodo, para evitar acúmulo na mama e futuro câncer de mama na lactante.

Rastreio de tireoidopatia na gestação

Indica-se medida de TSH nas mulheres com:

- Sinais ou sintomas de tireoidopatia
- Antecedente de hipo, hiper ou tireoidite pós-parto
- Cirurgia tireoidiana prévia
- Irradiação cervical prévia
- Bócio
- Diabetes tipo 1 ou outra doença autoimune
- Autoanticorpos tireoidianos conhecidos previamente
- História familiar de tireoidopatia
- Paciente em investigação de infertilidade, abortamentos de repetição (dois seguidos pelo menos três abortos na vida) ou partos prematuros
- Obesidade mórbida
- Mulheres acima de 30 anos
- Mulheres tratadas com amiodarona, lítio ou expostas a contraste iodado nas últimas semanas.

Observação: as três últimas recomendações estão presentes no consenso da ATA, mas não foram descritas pela EndoSociety.

Está em andamento atualmente um estudo pelo National Institutes of Health (NIH dos EUA para avaliar se os consensos devem ser modificados e indicar *screening* com TSH para toda gestante ou mulher que queira engravidar. Atualmente só é recomendado para mulheres de risco, com história pessoal ou familiar de tireoidopatia. Os resultados até o momento ainda não estão disponíveis.

Apesar de se saber que a presença de anticorpos antitireoidianos está muito relacionada com infertilidade e risco de abortamento, até o momento não se indica sua dosagem como rastreamento em mulheres gestantes ou pretendendo engravidar, uma vez que sua detecção não mudará a terapêutica. Alguns estudos têm sido feitos com utilização de tratamento com levotiroxina e/ou imunoglobulina em mulheres eutireóideas com anti-TPO positivo, com o objetivo de aumentar a taxa de fertilizações e reduzir o risco de abortamento, mas até o momento esses tratamentos estão sob estudo e ainda não devem ser indicados.

Sugestões de leitura

Abalovich M. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinica Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:S1–S47.

Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen R. Timing and magnitude of increases levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2004;351:241-9.

Glinoer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology tc pathology. *Endocr Rev.* 1997;18:404-33.

Mandel SJ, Larsen PR, Seely EW, Brent GA. Increased need for thyroxine during pregnancy in women with prima hypothyroidism. *N Engl J Med.* 1990;323:91-6.

Momotani N, Noh J, Oyanagi H, Ishikawa N, Ito K. Antithyroid drug therapy for Graves' disease during pregnanc optimal regimen for fetal thyroid status. *N Engl J Med.* 1986;315:24-8.

Negro R. Significance and management of low TSH in pregnancy. In: Lazarus J, Pirags V, Butz S, editors. The thyroid and reproduction. New York: Georg Thieme Verlag, 2009. p. 84-95.

Sgarbi JA et al. The Brazilian consensus for the clinical approach and treatment of subclinical hypothyroidism in adults recommendations of the thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism.*Arq Bras de Endoc Metab.* 2013;57(3)166-83.

Stagnaro-Green A. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroic disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid.* 2011;21(10).

Stricker R, Echenard M, Eberhart R, Chevailler MC, Perez V, Quinn FA et al. Evaluation of maternal thyroid functic during pregnancy: the importance of using gestational age-specific reference intervals. *Eur J Endocrinol.* 2007;157:509-14.

Wing DA, Millar LK, Koonings PP, Montoro MN, Mestman JH. A comparison of propylthiouracil vs. methimazole the treatment of hyperthyroidism in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170(1 Pt 1):90-5.

68

Amiodarona e Tireoide

Introdução

Um comprimido de 200 mg de amiodarona contém 75 mg de iodo (37% da molécula de amiodarona é composta por iodo). Dez por cento desse iodo encontra-se sob a forma livre (iodeto), ou seja, apenas um comprimido de amiodarona já oferece mais de 100 vezes sua ingestão diária recomendada, que é de 0,15 a 0,30 mg/dia. O pico sérico da amiodarona ocorre em 4 a 6 h após sua ingestão, e sua meia-vida é de cerca de 40 dias. Portanto, por ser uma fonte rica em iodo, ela pode ser causadora dos efeitos Jod-Basedow ou Wolff-Chaikoff.

A amiodarona causa doença tireoidiana em 20% dos seus usuários, incluindo hipotireoidismo, hipertireoidismo ou tireoidite. Pode causar toxicidade tireoidiana e também autoimunidade contra a glândula. Por esse motivo, recomenda-se avaliar a função tireoidiana no início do tratamento e após 1, 3 e 6 meses de uso do medicamento. A seguir, os testes de função tireoidiana devem ser realizados a cada 3 a 6 meses durante o tempo de uso da amiodarona.

Efeitos da amiodarona sobre a tireoide

- Pela alta carga de iodo, pode desencadear o efeito Wolff-Chaikoff (bloqueio da organificação do iodo), causando hipotireoidismo. Este efeito ocorre principalmente em mulheres que vivem em áreas deficientes em iodo, principalmente se tiverem anti-TPO positivo. Acredita-se que nesses casos o excesso de iodo decorrente dos comprimidos de amiodarona cause um efeito Wolff-Chaikoff em uma glândula previamente já danificada pela tireoidite de Hashimoto e, por isso, a tireoide não consegue fabricar tri-iodotironina (T3) e tiroxina (T4) adequadamente

- Pode causar efeito Jod-Basedow (o excesso de iodo fornece substrato para a produção de hormônio tireoidiano), levando ao hipertireoidismo, também chamado de tireotoxicose induzida por amiodarona tipo 1
- A amiodarona pode ter ação tóxica direta na tireoide, causando tireoidite com todas suas fases habituais, incluindo a de tireotoxicose inicial (tireotoxicose induzida por amiodarona tipo 2), que pode evoluir para um hipotireoidismo transitório ou permanente
- Causa inibição das deiodinases tipo 1 e 2, reduzindo a conversão periférica de T4 para T3. Por isso, durante seu uso pode haver redução sérica de T3, com aumento de T4 e T3 reverso e pequeno aumento de hormônio tireoestimulante (TSH) durante os três primeiros meses de uso (efeito adaptativo), que simula um hipotireoidismo subclínico e não precisa ser tratado. Com o uso continuado da amiodarona, apesar da T3 continuar um pouco baixa ou no limite inferior e a T4 continuar no limite superior, o TSH normaliza-se espontaneamente
- O metabólito da amiodarona (DEA, desetilamiodarona) reduz a ligação dos hormôni tireoidianos ao receptor alfa 1 (cardíaco), reduzindo a ação dos hormônios tireoidianos no coração. Dessa forma, a amiodarona ajuda a reduzir a frequência cardíaca e sua suspensão repentina pode causar elevação da frequência cardíaca, tanto pelo aumento de T3 (pelo desbloqueio das deiodinases tipo 1 e 2) quanto pela maior ligação de T3 aos receptores alfa cardíacos (TR alfa).

A amiodarona, portanto, pode levar à tireotoxicose por dois mecanismos:

- Na tireotoxicose induzida por amiodarona do *tipo 1*, ocorre um efeito semelhante ao Jod-Basedow pela oferta abundante de iodo, causando hiperfunção da glândula (grande produção de T3 e T4) e maior vascularização, detectada pela ultrassonografia com *doppler*. Neste caso, mesmo sendo um hipertireoidismo (aumento da função tireoidiana), a captação cintilográfica encontra-se reduzida, devido à contaminação tireoidiana com o iodo proveniente do medicamento. Pacientes com tireoidopatia prévia e nódulos tireoidianos e provenientes de regiões carentes em iodo têm chance maior de desenvolver tireotoxicose tipo 1 por amiodarona. O tratamento deve ser feito com tionamidas ou tireoidectomia total (TT), se necessário. A radioiodoterapia (RIT) não é eficaz como tratamento para esses casos, pois a glândula está contaminada com iodo proveniente da amiodarona

e, portanto, não captará o iodo radioativo ofertado

- Na tireotoxicose induzida por amiodarona do *tipo 2*, ocorre destruição da glândula (tireoidite destrutiva), com grande aumento de proteínas inflamatórias e de interleucina-6 (IL-6), liberação de hormônio pré-formado, captação baixíssima à cintilografia e vascularização pobre ao *doppler*. O paciente não tem história de tireoidopatia prévia geralmente. Neste caso, não adianta tentar tratamento com tionamidas, pois a produção hormonal já está baixa, o problema é a liberação de hormônios pré-formados. O tratamento deve ser feito com betabloqueador, prednisona 40 mg/dia (cerca de 7 dias) e suporte clínico. Geralmente há melhora após alguns dias a semanas, mesmo sem a suspensão do medicamento. Pode evoluir para hipotireoidismo, assim como outros tipos de tireoidite:
    - Obs.: as únicas tireoidites em que está indicado o uso de prednisona são a tireoidite por amiodarona tipo 2 e a tireoidite de DeQuervain quando o paciente permanece com muita dor e muito sintoma cervical mesmo com o uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINE). Em outros tipos de tireoidite, como as indolores e a pós-parto, não está indicado o uso de corticoide na terapia.

Portanto, torna-se importante diferenciar os dois tipos de tireotoxicose induzidas por amiodarona, uma vez que os tratamentos devem ser diferentes. A cintilografia nesses casos geralmente não é capaz de fazer essa diferenciação, uma vez que, devido ao excesso de iodo desse medicamento, tanto no hipertireoidismo (tireotoxicose tipo 1) quanto na tireoidite (tireotoxicose tipo 2), a captação de iodo em 24 h é baixa. As provas inflamatórias (principalmente IL-6) geralmente estão elevadas somente no tipo 2, enquanto bócio e aumento de vascularização ao *doppler* é característico do tipo 1. Alguns pacientes, entretanto, têm tireotoxicose por amiodarona por uma mistura desses mecanismos. Por isso, geralmente na tireotoxicose por amiodarona o tratamento deve ser feito com a associação de tionamidas, corticoterapia e betabloqueadores (Tabela 68.1). Ou seja, o tratamento para as duas condições é feito ao mesmo tempo e, conforme a evolução do paciente, faz-se o descalonamento do tratamento posteriormente, suspendendo as tionamidas nas suspeitas de tireotoxicose do tipo 2 (quando o paciente evolui para hipotireoidismo mais rapidamente) e suspendendo a prednisona nas suspeitas de tireotoxicose do tipo 1 (quando se torna mais claro que realmente se tratava de hiperprodução hormonal e não de destruição da glândula).

Na grande maioria dos casos não se recomenda a suspensão da amiodarona, pois, além de possivelmente não haver outro antiarrítmico que possa substituí-la conforme o caso, sabe-se que esse fármaco tem o efeito de reduzir a conversão de T4 em T3, além de um efeito bloqueador da ação de T3 nos receptores TR alfa do coração, de forma que a sua retirada brusca pode resultar em maior quantidade de T3, aumentando assim as consequências cardiovasculares deletérias do hipertireoidismo. Além disso, essa medicação tem grande concentração na gordura corporal e sua suspensão não se acompanharia de redução muito rápida dos níveis séricos. Portanto, na maioria dos casos, prefere-se tratar a tireoidopatia em paralelo com a manutenção do uso da amiodarona.

Tabela 68.1 Tireotoxicose induzida por amiodarona.

Características	Tipo 1	Tipo 2
Mecanismo	Aumento de produção de HT	Tireoidite destrutiva
Bócio/anticorpos	Frequentemente presentes	Geralmente ausentes
Captação de iodo/cintilografia	Geralmente baixa	Baixa
IL-6	Normal	Aumentada
Vascularização ao *doppler*	Aumentada	Diminuída

Sugestões de leitura

Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med.* 2005;118:706.

Harjai KJ, Licata AA. Effects of amiodarone on thyroid function. *Ann Intern Med.* 1997;126:63-73.

Loh KC. Amiodarone-induced thyroid disorders: a clinical review. *Postgrad Med J.* 2000;76:133-40.

Martino E. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev.* 2001;22(2):240-54.

Newman CM. Amiodarone and the thyroid: a practical guide to the management of thyroid dysfunction induced by amiodarone therapy. *Heart.* 1998;79:121-7.

Ross DS. Amiodarone and thyroid dysfunction. *UpToDate.*

Ursela S. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in clinical practice. *European Review for Medical and*

Pharmacological Sciences. 2005;10:269-78.

69

Tireoidites

Definição

São diversas doenças, caracterizadas por um processo inflamatório da tireoide, que podem cursar com alteração transitória ou permanente de sua função.

Tireoidite aguda

Também conhecida como tireoidite supurativa ou infecciosa. A tireoide é muito resistente aos processos infecciosos, uma vez que apresenta uma cápsula fibrosa protetora, é altamente vascularizada e contém grande quantidade de iodo no seu interior. Dessa maneira, a tireoidite aguda é uma condição rara, com casos descritos principalmente em pacientes imunodeprimidos e na presença de malformações cervicais (p. ex., cisto tireoglosso e persistência do seio piriforme).

A etiologia da infecção é bacteriana na maior parte dos casos (70%), incluindo *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella sp.* e *Mycobacterium tuberculosis*. Alguns casos de infecções fúngicas (*Coccidioides immitis*, *Candida albicans*, *Aspergillus*) já foram descritos. Nos adultos, a causa mais comum é a disseminação hematogênica ou linfática de uma infecção de vias respiratórias superiores.

As manifestações costumam ter início agudo, com dor cervical (geralmente unilateral), que pode se irradiar para o ouvido ou a mandíbula, com formação de abscesso no local, febre, calafrios, odinofagia e disfagia. Casos mais graves podem evoluir para sepse. Raramente há sintomas de tireotoxicose associados. Os exames laboratoriais mostram leucocitose e aumento de provas inflamatórias. A cintilografia pode mostrar captação restrita na área envolvida. Na ultrassonografia (USG), observa-se uma área focal dolorosa hipoecogênica, correspondente ao abscesso tireoidiano.

Deve-se realizar uma punção aspirativa por agulha fina (PAAF) com coleta de material para cultura.

O tratamento é realizado com antibioticoterapia parenteral, de preferência guiada por resultado da cultura e drenagem cirúrgica do abscesso. Caso não seja possível, pode ser feito tratamento empírico considerando os agentes mais comuns (oxacilina associada à cefalosporina de segunda ou terceira geração ou clindamicina). Até 16% dos pacientes podem apresentar recidiva após o tratamento. Em crianças, tem sido sugerida a realização de exames de imagem para investigação de alterações anatômicas da região cervical. Na maioria dos casos, não há alteração permanente da função tireoidiana.

Tireoidite subaguda

Também conhecida como tireoidite subaguda dolorosa, tireoidite granulomatosa, tireoidite de células gigantes e tireoidite de DeQuervain. É a causa mais comum de dor na tireoide, sendo diagnosticada em até 5% dos pacientes com doença tireoidiana.

Mais comum em mulheres (5 vezes) entre a 3ª e a 5ª década de vida. Parece haver uma predisposição genética, associada a antígenos de histocompatibilidade HLA-B35.

A etiologia ainda não é totalmente definida, mas parece estar relacionada com infecções virais, que antecedem o quadro, e o antígeno viral ativa linfócitos que passam a atacar as células da tireoide. É mais comum no período do verão, pelo pico de incidência de infecções por enterovírus.

Pode haver pródromos de infecção viral, incluindo astenia, mal-estar geral, febre baixa e mialgia. Posteriormente, surge dor moderada na região cervical (geralmente difusa), com irradiação para o ouvido e a orofaringe, e aumento de provas inflamatórias. Apesar de ser o sintoma mais característico, a ausência de dor não exclui o diagnóstico.

Classicamente, a tireoidite subaguda dolorosa evolui em três fases:

- Fase tireotóxica: primeira fase, causada pela destruição das células foliculares com liberação dos hormônios pré-formados, podendo apresentar os sintomas de hipertireoidismo (agitação, palpitação, taquicardia, sudorese excessiva etc.). Nessa fase, observa-se elevação de tiroxina (T4) livre e tri-iodotironina (T3) e redução

de hormônio tireoestimulante (TSH). O hipertireoidismo costuma cursar con síntese maior de T3 que o normal, enquanto as tireoidites costumam cursar com liberação muito maior de T4. Portanto, se disponível, podem-se dosar T3 e T4 totais para avaliar o valor dessa relação. Uma relação T3 (ng)/T4(µg) > 20 favorece o diagnóstico de hipertireoidismo, enquanto uma relação de T3/T4 < 20 favorece um diagnóstico de tireotoxicose por tireoidite. A cintilografia mostra baixa captação, e a USG, aumento difuso da tireoide e glândula hipoecogênica (pela grande quantidade de células inflamatórias), com reduzida vascularização. Essa fase regride após 2 a 6 semanas, mesmo sem tratamento

- Fase de hipotireoidismo: com a metabolização dos hormônios liberados e pela incapacidade de sintetizar novos hormônios devido à inflamação, surge a fase de hipotireoidismo, geralmente transitória, de duração variável. A maioria dos pacientes é assintomática. Nessa fase, observa-se aumento de TSH
- Fase de recuperação: após a cicatrização da glândula, a maioria dos pacientes retorn ao eutireoidismo e normaliza as provas de função tireoidiana
- Nem todos os pacientes, entretanto, vão apresentar as três fases da tireoidite subagud e, muitas vezes, os sintomas de tireotoxicose ou de hipotireoidismo podem passar despercebidos.

O tratamento é feito com anti-inflamatórios não esteroides (AINE) por um períod mínimo de 4 a 8 semanas. Caso não haja resposta rápida nos primeiros 2 a 3 dias ou nos casos mais graves, deve-se utilizar corticoides (prednisona 40 mg/dia). Se não houver resposta (alívio da dor) em 24 a 48 h, deve-se pensar em outros diagnósticos. Após a resolução da dor e da hipersensibilidade local, inicia-se o desmame de corticoide por um período de 4 a 6 semanas. Os sintomas adrenérgicos, se intensos, devem ser tratados com betabloqueadores. Não há indicação para uso de tionamidas, uma vez que não há produção aumentada de hormônios, e, sim, liberação dos hormônios formados. A fase de hipotireoidismo deve ser observada e, na maioria dos casos, não há necessidade de reposição com levotiroxina. Deve-se repetir a função tireoidiana após a recuperação.

Tireoidite subaguda indolor

Pode estar associada a diversas condições, incluindo autoimunidade (associação com HLA-DR3), período pós-parto (verCapítulo 67 – Tireoidopatias na Gestação) e medicações (amiodarona, lítio, interferon-alfa, interleucina-2, radiação), ou pode ser idiopática. Geralmente, segue as mesmas fases clínicas descritas para a tireoidite de DeQuervain e o tratamento é feito com sintomáticos, se necessário.

Tireoidite de Riedel

Tireoidite crônica, também chamada de fibrosa invasiva ou lenhosa. É muito rara, com prevalência de 0,05%, e acomete mais mulheres entre a terceira e a quinta década de vida.

Caracteriza-se por fibrose, que se estende além da cápsula tireoidiana e pode acometer tecidos distantes também. Um terço dos pacientes, quando acompanhados, desenvolve fibrose extracervical (p. ex., fibrose retroperitoneal, colangite esclerosante, pseudotumor de órbita, fibrose de parótidas e glândulas lacrimais). O mecanismo fisiopatológico ainda não foi definido. Pode tratar-se de uma desordem fibrótica idiopática ou fazer parte do novo grupo de doenças caracterizado por excesso de imunoglobulina G4 (IgG4).

Os sintomas predominantes são os compressivos, como disfagia, dispneia, dificuldade na movimentação cervical, disfonia, rouquidão, tosse, além de massa cervical endurecida, indolor e aderente a estruturas vizinhas. A maioria dos pacientes não apresenta alteração na função tireoidiana, embora o hipotireoidismo na tireoidite de Riedel já tenha sido relatado. Os anticorpos antitireoidianos podem ser positivos.

Os exames de imagem são inespecíficos: a cintilografia mostra captação diminuída e heterogênea; a USG, em geral, evidencia áreas hipoecoicas devido à fibrose; a tomografia computadorizada (TC) revela melhor a extensão da lesão. O diagnóstico é confirmado pelo estudo anatomopatológico, que mostra fibrose intensa e infiltrado eosinofílico. Geralmente a PAAF não fornece material suficiente para o diagnóstico. O diagnóstico diferencial é feito com a variante esclerosante da tireoidite de Hashimoto (infiltrado linfocitário predominante, sem extensão extratireoidiana), carcinoma anaplásico e linfoma de tireoide.

O tratamento é feito com glicocorticoides em altas doses no início (prednisona 80 a

100 mg/dia), seguido de doses de manutenção mais baixas, apesar de não haver consenso sobre a forma de tratar. O objetivo do corticoide é reduzir a produção de citocinas fibrosantes, e alguns pacientes apresentam redução do bócio. O tamoxifeno (20 mg 2 vezes/dia inicialmente, seguido de 20 mg/dia de manutenção) também pode ser utilizado como primeira linha de tratamento ou nos casos que não respondem aos corticoides. Não há relato de receptores estrogênicos na tireoidite de Riedel e parece que a ação do tamoxifeno é induzir a produção de TGF-beta, um inibidor da proliferação de fibroblastos.

Outras medicações também já foram utilizadas com sucesso (micofenolato, por exemplo), mas, por ser uma doença rara, não há estudos sobre o melhor tratamento. Muitas vezes, o paciente precisa ser submetido a tratamento cirúrgico para alívio dos sintomas compressivos.

Sugestões de leitura

Brent GA, Davies TF. Hypothyroidism and thyroiditis. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg H *Williams textbook of endocrinology.* 12. ed. Philadelphia: Saunders, 2011.

Freitas MC, Torres MR, Nóbrega MBM, Ramos AJS. Tireoidites: diagnóstico e tratamento. In: Vilar *Endocrinologia clínica.* 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

Guerin CK. Riedel thyroiditis. *Medscape.* 2014.

Samuels MH. Subacute, silent, and postpartum thyroiditis. *Med Clin North Am.* 2012;96(2):223-33.

Singer PA. Thyroiditis. Acute, subacute, and chronic. *Med Clin North Am.* 1991;75(1):61-77.

Slatosky J, Shipton B, Wahba H. Thyroiditis: differential diagnosis and management.*Am Fam Physician.* 2000;61(4):1047-54.

Seção

6

Genética

- Patrícia Sales
- Augusto Santomauro
- Larissa Pereira Marcon

70

Conceitos em Genética

Introdução

O ser humano é formado por células, as quais são compostas por 46 cromossomos cada uma, 23 herdados da mãe e 23 herdados do pai. Cada cromossomo é uma dupla fita de ácido desoxirribonucleico (DNA), enrolada ao redor de várias proteínas conhecidas como histonas. Um cromossomo que não está se dividindo fica todo aberto, desenrolado, transcrevendo seus genes, como um barbante enorme. Quando a célula inicia o processo de divisão, os cromossomos se condensam. Na fase da divisão celular conhecida como metáfise é quando os cromossomos se encontram mais condensados, sendo por isso o melhor momento para vê-los separadamente na placa equatoriana.

Apenas 2% do nosso DNA é codificador de genes. O ser humano tem cerca de 30 a 35 mil genes. O *gene* é um segmento de uma molécula de DNA que contém o código para a produção dos aminoácidos da cadeia polipeptídica e as sequências reguladoras para a expressão, embora no genoma humano existam grandes sequências não codificantes. As sequências codificantes são chamadas de éxons. Elas são intercaladas por regiões não codificantes, chamadas de íntrons.

Cada gene é composto por uma sequência de nucleotídeos, formados por um açúcar, um fosfato e uma base nitrogenada. As bases nitrogenadas [adenina (A), citosina (C), guanina (G), uracila (U) no ácido ribonucleico (RNA) e timina (T) no DNA] se combinam de três em três, formando códons (trios de bases) que vão indicar a colocação de algum aminoácido na proteína que será sintetizada. A e G são as bases de purinas, e C, T e U são as bases de pirimidinas. Existem 64 possibilidades de códons diferentes, mas vários códons podem indicar a colocação de um mesmo aminoácido, de modo que só existem 20 tipos de aminoácidos diferentes. Por essa razão, diz-se que o código genético humano é degenerado ou redundante (pelo fato de vários códons

poderem indicar um mesmo aminoácido).

A sequência de bases nitrogenadas do DNA codificará um RNA mensageiro (mRNA) composto por íntrons e éxons, processo conhecido como *transcrição*. Este mRNA será processado (*splicing*) de forma a retirar todos os íntrons e condensar apenas os éxons e receber estruturas moleculares que tornem essa molécula mais estável, como a colocação de uma cauda "poli-A" (formada por uma sequência de adeninas) na posição 3' terminal. Sem esta cauda poli-A, o mRNA fica instável e não consegue ser traduzido em proteína.

A maior parte dos reguladores do *splicing* situa-se em regiões intrônicas, mas alguns podem estar também em éxons, de modo que uma mutação em um éxon pode causar doença, mesmo sem modificar o aminoácido codificado, desde que seja capaz de afetar o *splicing*, formando um *splicing* alternativo.

Após o *splicing*, ocorre a *tradução* de mRNA, na qual um RNA ribossômico formará uma proteína a partir da sequência de bases nitrogenadas encontradas no mRNA. O primeiro códon (sequência de três bases nitrogenadas) do mRNA sempre va ser o AUG, que codifica uma metionina, que sempre será o primeiro aminoácido de qualquer proteína. A sequência de aminoácidos vai se formando conforme cada códon do mRNA é traduzido, até que o RNA ribossômico encontre um códon de parada (há três tipos diferentes de códon de parada: UAA, UAG, UGA), e então a síntese proteic acaba. A sequência de bases que aparece antes do códon AUG iniciador é chamada de sequência de RNA *5'UTR* (região 5 do RNA não traduzida) e a sequência de códons que vem após o códon de parada é chamada de sequência de RNA *3'UTR* (região 3 do RNA não traduzida), e é composta por uma grande cauda de poli-A que dá estabilidade ao mRNA.

Existem mutações que podem afetar essas regiões não traduzidas, como mutações na cauda poli-A que podem causar instabilidade e degradação do RNA. Na região 5'UTR uma pessoa normal tem cerca de 5 a 50 repetições de sequência CGC antes do primeiro éxon a ser traduzido. Na síndrome do X frágil, a pessoa apresenta muitos mais códons CGC na região 5'UTR do mRNA, prejudicando seu processo de tradução.

Após o fim da tradução, a proteína ainda vai sofrer algumas modificações conformacionais pós-traducionais, de forma a mudar a sua arquitetura, seu formato, sua geometria, e adquirir a forma ideal para o seu melhor funcionamento.

Esses processos formam o dogma central da biologia celular: *replicação* do DNA, *transcrição* para mRNA e *tradução* para proteína (Figura 70.1).

Existe o processo de transformação do mRNA novamente em DNA, conhecido como *transcrição reversa*, processo realizado pela enzima transcriptase reversa, que não é encontrada nas células humanas, mas faz parte do código genético de alguns vírus, como o da imunodeficiência humana (HIV).

Mutação

As mutações são mudanças na sequência dos nucleotídeos do material genético de um organismo, como a troca de uma base nitrogenada por outra. Podem ocorrer espontaneamente ou induzidas por algum fator carcinogênico (como tabagismo, exposição solar, radiação, exposição a alguns tipos de alimentos ou outros fatores ambientais). As mutações podem ocorrer em nível genômico (perde-se ou ganha-se um cromossomo inteiro), cromossômico ou gênico.

Dependendo do tipo de mutação, pode ser que ela cause ou não um grande prejuízo funcional ao indivíduo. Mutações que não causam troca do aminoácido nem mudança no *splicing* (não acrescentam nem diminuem a quantidade de aminoácidos) são chamadas d e *mutações silenciosas* e não são causadoras de doença. Já as mutações não silenciosas, que causam mudança na sequência ou na quantidade de aminoácidos, podem originar uma proteína truncada ou defeituosa que não vai exercer sua função celular adequada. Porém, nem toda mudança de aminoácidos causa mudança de fenótipo. Algumas mutações precisam ser estudadas em nível celular e testadas para saber o seu real impacto sobre aquela célula.

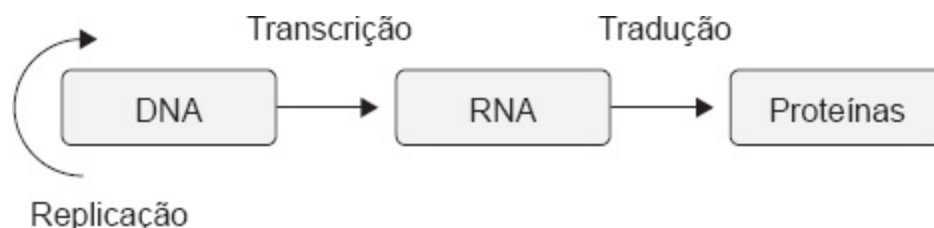



Figura 70.1 Dogma central da biologia celular.

Existe uma diferença entre os termos mutação e polimorfismo. Alguns autores

consideram que mutação causa doença, enquanto polimorfismo, não. Outros consideram que mutação é uma alteração que está presente em menos de 1% da população, e polimorfismo está presente em mais de 1% da população. Enfim, não há um consenso. Pode-se falar no termo variante alélica quando se deseja referir ao conjunto completo, tanto as mutações quanto os polimorfismos, de forma a não se comprometer utilizando o termo errado. Atualmente prefere-se falar em variantes alélicas raras e variantes alélicas comuns, independentemente de causarem doença ou não.

Alguns genes dispõem de locais específicos em que são mais suscetíveis a sofrer mutações. Estes locais são chamados de *hot spots*. Portanto, em algumas doenças genéticas, em que a mutação ocorre em um gene que sabidamente já conta com *hot spots*, o estudo genético pode ser dirigido inicialmente ao estudo dessas regiões, onde mais provavelmente a mutação será encontrada. Já outros genes, que não têm *hot spots*, devem ser estudados por completo, sem dar preferência inicial a nenhum setor do gene, já que se sabe que todas suas porções podem estar afetadas por uma mesma probabilidade, sem preferência por um ponto especificamente.

As mutações podem ser *germinativas* (se acontecem nos progenitores e são herdadas pelo descendente desde os gametas, que já estão mutados, e, portanto, passam a mutação para todas as células do organismo da pessoa), *somáticas* (quando ocorrem apenas naquele indivíduo, em algum tecido específico que já foi formado, e portanto, não está presente nas suas células germinativas e não será transmitido para a sua descendência) ou *pós-zigótica* (quando ocorre no embrião recém-formado, nos primeiros estágios da embriogênese, de modo que grande proporção das células do seu organismo terá a mutação presente, mas ela ocorreu após a fecundação, não estava presente nos seus progenitores, e ocorreu antes dos tecidos se diferenciarem).

De acordo com o tipo de mutação que causa determinada doença, as doenças genéticas podem ser classificadas em:

- Monogênicas: um único gene mutado explica toda a doença. Por exemplo: anemia falciforme
- Poligênica: existem vários genes mutados, que podem ser marcadores de suscetibilidade, e a manifestação da doença dependerá também de fatores do meio ambiente em que o indivíduo vive. Por exemplo: diabetes melito
- Anormalidades cromossômicas: alterações físicas em estrutura ou número dos

cromossomos (deleção, inversão, translocação, trissomia). Envolve alteração em vários genes. Por exemplo: síndrome de Turner, síndrome de Klinefelter

- Herança mitocondrial: mutação do DNA mitocondrial. Por exemplo: síndrome de Kearns-Sayre
- Epigenética: ocorrem alterações bioquímicas, como metilação e acetilação nas regiões reguladoras dos genes, mudando a expressão gênica. Por definição, não há mutação, pois não ocorrem mudanças na sequência de nucleotídeos dos genes, porém o gene estará mais ou menos expresso de acordo com alteração em sua região reguladora. Por exemplo: síndrome de Silver-Russel, síndrome de Prader-Willi.

Modelos de herança mendeliana

As doenças causadas por mutações germinativas vão ser herdadas e podem ser transmitidas para as próximas gerações, conforme o tipo de transmissão daquela doença.

Existem alguns tipos de transmissão: *autossômica* (em que a mutação se encontra em qualquer dos cromossomos, exceto nos sexuais X ou Y), *ligada ao X* (em que a mutação se encontra no cromossomo sexual X) e *herança mitocondrial* (em que a mutação está no DNA mitocondrial). As doenças autossômicas e ligadas ao X ainda podem ser classificadas como *dominantes*, nas quais um alelo mutado já é suficiente para expressão do fenótipo, ou *recessivas*, nas quais são necessários dois alelos mutados para expressão do fenótipo.

As Tabelas 70.1 e 70.2 mostram as principais características entre as doenças autossômicas ou ligadas ao X, dominantes ou recessivas.

Nas doenças com herança de transmissão mitocondrial, sabe-se que todo DNA mitocondrial de um indivíduo é herdado da mãe, logo uma mulher afetada transmite a doença para toda a sua prole (independentemente se for filho ou filha), enquanto um homem afetado não transmite nunca a doença para a sua prole. São doenças muito raras. Alguns exemplos são: diabetes melito de herança mitocondrial e síndrome de Kearns-Sayre (oftalmoplegia progressiva, degeneração pigmentar retiniana e bloqueio de condução cardíaca).

Nas doenças autossômicas dominantes, as mutações ocorrem geralmente por algum

dos seguintes fenômenos:

- Efeito dominante negativo: uma proteína mutada impede a expressão ou o funcionamento de uma proteína normal que esteja sendo codificada pelo alelo sadio. Por exemplo: síndrome da resistência aos hormônios tireoidianos, deficiência de hormônio do crescimento (GH)
- Haploinsuficiência: uma proteína sadia apenas não é o suficiente para manter um fenótipo normal. Por exemplo: mutação no gene *SHOX*, hipercalcemia hipocalciúrica familiar
- Perda de heterozigose: a pessoa já nasce com um alelo mutado e posteriormente na vida ocorre um *second hit* ao nível tecidual, de modo que a pessoa passa a ter ambos os alelos mutados naquele tecido. Por exemplo: neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM-1) e síndrome de Li-Fraumeni

Tabela 70.1 Doenças autossômicas.

Autossômica dominante	Autossômica recessiva
A maioria é heterozigota	Todos são homozigotos
Todo indivíduo afetado tem um pai biológico afetado	O indivíduo afetado geralmente tem pais saudáveis (portadores assintomáticos). Casamentos consanguíneos são mais frequentes
Não pula gerações	Pula gerações
Afeta igualmente homens e mulheres	Afeta igualmente homens e mulheres
O risco de transmissão para seus descendentes é de 50%	O risco de transmissão para a prole é de 25%
Irmãos normais não transmitem a doença para seus descendentes	Maior chance de irmãos serem afetados do que pais e até mesmo a prole
Exemplos: MODY, NEM-1, NEM-2, síndrome de Noonan, síndrome de VHL, síndrome de Li-Fraumeni	Exemplos: hiperplasia adrenal congênita, síndrome de Laron

Tabela 70.2 Doenças ligadas ao X.

Ligada ao X dominante	Ligada ao X recessiva
A maioria das mulheres afetadas é heterozigota. Todos os homens afetados são hemizigotos	Todas as mulheres afetadas são homozigotas. Todos os homens afetados são hemizigotos. Mulher carreadora assintomática pode ser afetada se tiver desvio da inativação randômica do X (se inativar 80% dos cromossomos X sadios, por exemplo, e deixar os mutados em atividade)
Homem com a mutação: • Todas as filhas serão afetadas, independentemente de a mãe ser afetada ou não • Os filhos homens nunca receberão a mutação	Homem com a mutação: • Todas as filhas serão carreadoras assintomáticas • Os filhos nunca receberão a mutação
Mulher com a mutação: • 50% da prole (filho ou filha) serão afetados	Mulher afetada: • Todos os filhos serão afetados • 50% das filhas serão portadoras assintomáticas Mulher carreadora assintomática: • 50% dos filhos serão afetados • 50% das filhas serão carreadoras assintomáticas Uma filha só será afetada se o pai tiver a mutação e a mãe for carreadora assintomática ou afetada
Mulheres são mais afetadas do que homens, porém a doença em homens tende a ser mais grave e letal	Doença é mais comum em homens (hemizigotos) – apesar de ser recessivo, basta um X afetado (que sempre recebeu da mãe – afetada ou portadora assintomática)

Não pula gerações	Pula gerações
Exemplo: raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X (gene *PHEX*)	Exemplos: insensibilidade completa ou parcial aos androgênios (CAIS, PAIS), síndrome de Kallmann, deficiência de GH tipo 3, diabetes insípido nefrogênico, distrofia muscular de Duchenne, hemofilia

CAIS = síndrome de insensibilidade completa aos androgênios; PAIS = síndrome da insensibilidade parcia aos androgênios.

- Mutação ativadora: a mutação de um alelo é capaz de causar hiperexpressão de uma proteína. Por exemplo: neoplasias endócrinas múltiplas tipo 2 (NEM-2).

Principais tipos de mutação

■ Mutações em nível genômico ou cromossômico

Alterações de número de cromossomos

- Aneuploidias: aumento ou perda de um ou mais cromossomos:
  - Grandes deleções (del): síndrome de Turner (45,X → deleção de um cromosson sexual – monossomia)
  - Grandes duplicações: síndrome de Klinefelter (47, XXY → duplicação de un cromossomo X); síndrome de Down (47, XX ou XY com trissomia dc cromossomo 21)
- Euploidias: aumento de todo o genoma. Por exemplo: 3 n (triploidia – 69 cromossomos), 4 n (tetraploidia – 92 cromossomos). São extremamente raras e praticamente incompatíveis com a vida.

Alterações da estrutura dos cromossomos

- Deleções, duplicações e inserções de partes de cromossomos
- Rearranjos: troca de genes dentro de um mesmo cromossomo. A quebra pode ocorre dentro de um gene e destruí-lo ou ocorrer de modo a transportar o gene inteiro para outro local do cromossomo onde ele será hiper ou hipoexpresso, dependendo do

promotor que o anteceder no seu novo local. Por exemplo, ginecomastia por hiperexpressão do gene da aromatase. O gene sofre um rearranjo e vai para outro local do cromossomo onde a região promotora é hiperexpressa e então ele passa a ser hiperexpresso nos tecidos em que geralmente não deveria ser tão expresso

- Translocação: troca de material entre dois cromossomos diferentes. Se não houver perda de material genético (translocação balanceada), então normalmente não causará doença, a não ser que a quebra seja exatamente no meio de um gene ou a ligação do material no outro cromossomo formar um gene híbrido que produza uma proteína anômala. Se a translocação for não balanceada (com perda de material genético), poderá provocar perda funcional
- Inversões (Inv) paracêntricas: troca uma parte do braço curto com o braço longo. Muda a sequência dos genes dentro do cromossomo, mas não causa nenhum fenótipo
- Formação de isocromossomo: a divisão celular ocorre errática, logo dois braços curtos são enviados para uma célula e dois braços longos para outra. Forma-se um gameta defeituoso que, se for fertilizado, pode formar um zigoto com três braços curtos e um longo, por exemplo.

Mutações em nível gênico (detectadas por sequenciamento de DNA)

Variação no número de cópias (CNV)

- Microdeleções (del)
- Microinserções
- Duplicações
- In-Del: deletam-se algumas bases nitrogenadas e acrescentam-se outras
- *Frameshift*: deleção ou inserção de nucleotídeos em número não múltiplo de 3, que com que toda a sequência seguinte do gene seja perdida e todos os códons sejam modificados, de modo que a proteína é intensamente alterada, geralmente levando à formação de um *stop* códon precoce e uma proteína bastante comprometida e truncada
- *Inframe*: mutação em três nucleotídeos (ou múltiplos de três) que causa alteração apenas de um ou poucos códons, mas não altera toda a sequência seguinte, que é preservada. Pode ser uma inserção, deleção ou troca, desde que ocorra em múltiplos de 3.

Mutações de ponto | Polimorfismo de nucleotídio único (SNP)

Troca de uma única base nitrogenada por outra. É o tipo de mutação mais comum, representa 90% da variabilidade genética entre os humanos. Ocorre em média em um a cada 300 pares de bases.

Silenciosa (ou sinônima). Troca de um nucleotídeo que não muda o aminoácido que será colocado na proteína (o códon antigo e o códon atual codificam o mesmo aminoácido) nem o *splicing* da proteína (não causa *splicing* alternativo).

Missense. Mutação de um nucleotídeo, que altera o aminoácido que será colocado na proteína (o novo códon codifica um aminoácido diferente do códon antigo). Por exemplo: anemia falciforme.

Nonsense. Mutação de um nucleotídeo que gera um códon de parada precoce, induzindo que a proteína deixe de ser formada a partir daquele ponto.

Sense. Mutação de um nucleotídeo que faz com que o códon, que era de parada, deixe de sê-lo, de modo que a proteína se alonga mais do que deveria. É um tipo de mutação bastante rara.

Mutação em *splicing*

Geralmente ocorre em alguma região intrônica, mas também pode acontecer em éxon (apesar de a maioria dos locais determinantes de *splicing* estarem em íntrons, alguns podem estar também em éxons). Faz com que o *splicing* seja diferente e acabe entrando algum íntron dentro da região codificadora, ou faz com que algum éxon, que deveria permanecer, saia da região codificadora da proteína, formando uma proteína diferente.

Repetições de sequência

- Microssatélites: repetição de sequência de dois a três nucleotídeos
- VNTR: repetição de sequência (*in tandem* de número variável) composta por mais c três nucleotídeos.

A quantidade de repetições de sequências em determinados locais do cromossomo é um fator com grande variação interindividual e muito útil para a identificação daquela pessoa pelo DNA, como nas pesquisas para identificação de indivíduos ou para teste de paternidade, por exemplo. Geralmente esses microssatélites encontram-se em

regiões não codificadoras, mas às vezes podem estar em regiões codificadoras e causarem um fenótipo determinado, por exemplo, a sensibilidade androgênica conforme a expressão do receptor de andrógenos.

Outro conceito importante é a definição de mutação conservadora e não conservadora. A primeira indica uma mutação de um nucleotídeo que faz com que haja troca no aminoácido, no entanto funcionalmente essa troca de aminoácidos não prejudicou o funcionamento da proteína, enquanto na segunda, essa troca de aminoácidos acarretou prejuízo funcional para aquela proteína.

Estratégias usadas na busca de mutações

Gene candidato

É a estratégia mais simples. Usada quando já se conhece a fisiopatologia da doença e a função do gene. Procura-se alguma mutação no próprio gene ou em suas regiões reguladoras.

Genome scan

Usado quando não se sabe sobre qual gene deve ser o responsável por aquela doença. Faz-se uma pesquisa estatística que indique a probabilidade de cossegregação de uma doença com um determinado *locus* cromossômico.

É muito mais caro, pois necessita de um número muito grande de indivíduos para se examinar todos os cromossomos do genoma até encontrar uma região específica suspeita.

Reação em cadeia da polimerase (PCR)

É um método para amplificar alguma parte do DNA que se deseja estudar. Coloca-se dentro de um recipiente o DNA junto com um *primer* (que é previamente fabricado para se ligar ao início do gene que se quer estudar – *primer sense* – e ao final do gene que se quer estudar – *primer missense*). A solução de DNA e *primer* é submetida a temperaturas bem altas, que desligam as pontes de hidrogênio que mantêm a ligação entre as duas cadeias do DNA, separando-as. Depois coloca-se o DNA (já com as cadeias separadas), os *primers*, a enzima polimerase e vários nucleotídeos em uma temperatura ideal para o funcionamento da enzima DNA polimerase, que começará a

sintetizar várias cadeias do gene em estudo (várias cópias).

Consegue-se amplificar bastante esse gene (chamado gene *template*), que depois pode ser usado para outras análises, como o sequenciamento gênico.

Hibridização *in situ* com fluorescência (FISH)

Existem sondas pré-fabricadas que são fluorescentes e se ligam a determinados genes ou áreas cromossômicas específicas. Ajudam a identificar a presença ou ausência de determinados genes no cariótipo da pessoa. É um pouco mais cara e mais trabalhosa que a PCR. Pode ser realizada até mesmo em célula morta e não requer cultura celular para esse tipo de estudo, porque o cromossomo não precisa estar condensado para a análise.

Microarray

Hibridização genômica comparativa (CGH). Colocam-se em um recipiente vários genes já sequenciados (DNA *chip*: é um quadro onde ficam vários genes sabidamente clonados e identificados). Adiciona-se o DNA, cortado em vários pedaços, ao quadro do DNA *chip* e observa-se a ocorrência ou não do emparelhamento do DNA com os genes conhecidos (marcados com substância fluorescente).

Se houver alguma deleção ou duplicação de algum gene, o brilho no *scan* será maior ou menor para cada *probe* de cada gene especificamente conhecido, e, portanto, é um bom método para identificar duplicações ou deleções de genes previamente conhecidos e diretamente pesquisados.

Estudo de microssatélites

São áreas do DNA em que há repetição sequencial de determinado nucleotídeo. Normalmente são áreas muito conservadas do DNA, e não costumam ficar dentro dos genes. Quando ficam dentro dos genes, geralmente se encontram em região intrônica. São de herança mendeliana.

Podem ser usados para pesquisas como teste de paternidade, identificação de indivíduos, presença de deleções gênicas, perda da heterozigose em tumores malignos (pesquisa os microssatélites que estão próximos ao p53), origem comum de mutações novas (pesquisa de um efeito fundador, avaliar origem e migração de populações), avaliação de doenças causadas por alterações no número de repetições dos

microssatélites (como doença de Huntington), farmacogenética (em algumas doenças, o número de repetições dos microssatélites prediz a resposta a uma determinada medicação, podendo desta maneira ser feito um tratamento mais personalizado).

Para se estudar os microssatélites, coloca-se um *primer* para a área a ser investigada, amplifica-se a área do microssatélite e separa-se o produto conforme o peso molecular por meio de eletroforese. Então, realiza-se uma leitura óptica. Quanto maior o pico da leitora óptica, mais microssatélites a pessoa tem naquela área. Se houver só um pico, isso significa que é homozigoto (herdou do pai e da mãe a mesma sequência de microssatélites), se houver dois picos é porque há duas sequências diferentes de microssatélites.

Sequenciamento do gene

Colocam-se nucleotídeos marcados, cada um com uma cor diferente (vermelho, preto, azul, verde), e realiza-se uma eletroforese, seguida de leitura óptica, que consegue sequenciar todos os nucleotídeos de uma região específica do DNA. O resultado é visto sob a forma de ondas, cada onda de uma cor representando uma base nitrogenada (T = vermelho, A = verde, C = azul, G = preto).

Quando o indivíduo é heterozigoto, aparecem duas cores diferentes para aquele nucleotídeo. Compara-se o resultado com o gene de uma pessoa normal, buscando alterações em homo ou heterozigose. Se for diferente da pessoa normal, seria importante comparar a mutação encontrada com o banco de dados de *softwares* para saber se aquela mutação é descrita, se está presente em > 1% da população (ou seja, se é um polimorfismo) e se pode ser ou não causadora de doença.

Para grandes deleções, a técnica de sequenciamento genético não é boa, pois nesta técnica mostra-se a sobreposição das duas fitas de DNA, se ambas forem idênticas aparece só uma linha, e se uma for diferente da outra aparecem duas linhas separadas. Caso o gene inteiro esteja mutado, então só aparecerá um pico de leitura, como se ambos os alelos fossem iguais, quando na verdade só se enxerga um alelo.

Estudo de cromossomos

Para poder avaliar os cromossomos, é necessário avaliar células em processo de divisão celular, pois é na metáfise que os cromossomos estão mais condensados e pareados na linha equatorial, permitindo a melhor análise. Utilizam-se linfócitos do

sangue periférico em cultura celular. Cada linfócito leva cerca de 72 h para duplicar. Os cromossomos podem ser:

- Metacêntricos: braços do mesmo tamanho
- Submetacêntricos: braços curtos e longos (p = *petit*; q= letra que vem depois do p, usada para os braços longos)
- Acrocêntricos: braços curtos, quase inexistentes por serem muito curtos (cromossom Y).

Didaticamente, o cariótipo é dividido em sete grupos de cromossomos (A a G), conforme as características de cada cromossomo. O cromossomo X fica no grupo C, e por isso o homem tem apenas 15 cromossomos no grupo C, enquanto a mulher tem 16. O cromossomo Y fica no grupo G, e por isso o homem tem cinco cromossomos no grupo G, enquanto a mulher tem quatro.

Para realizar um estudo cromossômico, o ideal é que sejam analisadas no mínimo 30 células (para não se perderem os mosaicos), e seja utilizada a técnica de bandagem (bandeamento cromossômico), e não apenas o estudo com coloração convencional, dividindo os cromossomos conforme os grupos, pois a técnica de bandagem é bem mais específica.

No bandeamento cromossômico (técnica de bandagem), coloca-se uma tripsina nos cromossomos e um corante, de modo que cada um deles fica todo corado em bandas claras alternadas com bandas escuras, com um padrão específico para cada cromossomo. Com esse mecanismo, consegue-se diferenciar todos os cromossomos uns dos outros, conforme o padrão de bandas. Existem vários corantes que podem ser utilizados, e o mais comum é o Giemsa (neste caso se fala em bandeamento G). De acordo com o grau de resolução da técnica, consegue-se ver cerca de 550 bandas em todo o cariótipo, mas resoluções maiores podem detectar até 1.000 bandas.

Outros conceitos importantes em genética

Alteração epigenética. É um fenômeno não mutacional, como uma metilação, ou uma modificação em uma histona, que modifica a transcrição de um determinado gene, que passa a ser hiper ou hipoexpresso, mas a sequência genética está íntegra, não há

nenhuma mutação na sequência.

Penetrância. O quanto uma pessoa com determinada mutação tem de chance de desenvolver aquela doença. Se a penetrância for de 100%, isso significa que todos os que tiverem a mutação terão a doença; se for de 50% quer dizer que metade dos indivíduos que têm o gene terá a doença. A pessoa pode, por exemplo, ter a mutação, não desenvolver a doença, mas transmiti-la para seus filhos.

Variabilidade fenotípica (expressão variável). A mesma mutação pode causar fenótipos de doença bastante variados (mas sempre causa algum fenótipo). A pessoa com a mutação tem a doença, que pode se manifestar de diversas maneiras. Por exemplo: NEM-1, síndrome de Li-Fraumeni.

Variante alélica. É uma variante do fenótipo habitual que tal mutação costuma acarretar. A mesma mutação que geralmente causa uma doença de um determinado tipo, às vezes pode, em alguns indivíduos, se manifestar de maneira um tanto peculiar. Por exemplo: hiperparatireoidismo familiar em pessoas com mutação do gene *MEN1*.

Fenocópia. O indivíduo apresenta um fenótipo característico da doença, geralmente dentro de um contexto familiar, mas sem o genótipo. Por exemplo: um indivíduo membro de uma família que segrega a mutação do gene *MEN1* desenvolve um hiperparatireoidismo esporádico, com ausência da mutação no seu sangue periférico.

***Imprinting*.** É o nome dado ao fenômeno que ocorre com alguns genes (menos de 1% dos genes do nosso genoma), pelo qual a expressão gênica depende apenas de um dos alelos herdados (ou o do pai ou o da mãe, conforme o gene em questão), pois o outro gene sofre uma inativação e, portanto, não é expresso.

Sugestões de leitura

Feero WG, Guttmacher AE, Collins FS. Genomic medicine – An updated primer. *N Engl J Med*. 2010;362:2001-11.

Guttmacher AE, Collins FS. Genomic medicine – A primer. *N Engl J Med*. 2002;347 (19),1512-20.

Nussbaum RL, Mcinnes RR., Willard HF.*Thompson & Thompson Genética Médica* 6ª ed. Rio de Janeiro Guanabara Koogan; 2002.

Ogino S et al. Association for Molecular Pathology Training and Education Committee. Standard mutatio nomenclature in molecular diagnostics practical and educational challenges. *JMD*. 2007;9(1):1-6.

Pina-Neto JN. Genetic counseling. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(4): S20-6.

University of Illinois at Chicago.*Human genetics*. Available on: http://www.uic.edu/classes/bms/bms655/index.html. Access on: 22/02/2014.

71

Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 1

Introdução

As neoplasias endócrinas múltiplas (NEM) são constituídas por um grupo de síndromes genéticas que incluem: neoplasias endócrinas múltiplas tipo 1 (NEM-1), tipo 2 (NEM-2), síndrome de von Hippel-Lindau, complexo de Carney e neurofibromatose.

Os principais genes responsáveis pelo desenvolvimento dessas síndromes já são conhecidos, como mostrado na Tabela 71.1. Dessas síndromes, a NEM-1 e a NEM-2 são as que apresentam a maior penetrância de tumores endócrinos.

Definição e fisiopatologia

A NEM-1 é uma síndrome de neoplasias múltiplas, endócrinas e não endócrinas, herdada de forma autossômica dominante, com penetrância de praticamente 100% aos 50 anos de idade (0% aos 5 anos, 50% aos 20 anos, 100% aos 50 anos). Apresenta igual incidência em ambos os sexos, em diferentes etnias e áreas geográficas. A prevalência estimada da NEM-1 é de 1:30.000 habitantes.

Ocorre por uma mutação germinativa (herdada) no gene supressor tumoral *MEN1*, localizado no *locus 11q13* e formado por dez éxons, dos quais apenas os últimos nove são transcritos. Este gene foi identificado em 1997 e codifica uma proteína nuclear chamada MENIN, composta por 610 aminoácidos e responsável por uma série de funções, principalmente o controle do ciclo celular, desde a proliferação até a apoptose, a regulação da transcrição e a estabilidade do genoma. Ela age como supressora de tumores e, na sua ausência, ocorre aumento da tumorigênese.

Já foram identificadas mais de 1.300 mutações germinativas diferentes no gene *MEN1* em diferentes famílias com essa síndrome. As mutações podem ocorrer em qualquer localização desse gene, visto que o mesmo não dispõe de *hot spot*; apesar de

existirem nove áreas que concentram cerca de 20% das mutações, as outras 80% estão espalhadas por todo o gene. Isso implica que, em um teste genético, o gene precisa ser todo estudado. As mutações são mais comumente deleções ou inserções em *frameshift* (41%), *nonsense* (23%) ou *missense* (20%).

Geralmente, a mutação em um dos alelos prejudica a produção da proteína MENIN porém enquanto houver um alelo funcionante não ocorre o desenvolvimento do fenótipo. Nas glândulas comumente afetadas (paratireoides, hipófise anterior, pâncreas e duodeno), por mecanismos ainda desconhecidos, ocorre a perda do alelo normal devido a uma mutação somática adquirida ao longo da vida, levando à ausência da proteína ou à presença de uma proteína truncada, defeituosa, sem ação biológica nesses tecidos e, consequentemente, ao desenvolvimento do fenótipo. Esse mecanismo de doença é conhecido como *second hit* ou *perda da heterozigose*. Não se sabe por que motivo a segunda mutação ocorre preferencialmente nesses tecidos especificamente.

Tabela 71.1 Principais neoplasias endócrinas múltiplas.

Síndrome	Principais glândulas envolvidas	Gene responsável
Neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM-1)	Paratireoides Hipófise anterior Pâncreas e duodeno	*MEN1*
Neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (NEM-2)	Tireoide Paratireoides Adrenais	*RET*
Síndrome de Von Hippel-Lindau	Adrenais Pâncreas endócrino	*VHL*
Complexo de Carney	Tireoide Hipófise anterior Adrenais Gônadas	*PRKAR1A*
Neurofibromatose	Paratireoides Tireoide	*NF1*

	Adrenais	

Sabe-se que 15% dos indivíduos com fenótipo característico de NEM-1 não apresentam mutação identificada no gene *MEN1*. Nesses casos, a mutação pode estar localizada em áreas não estudadas nos testes genéticos convencionais, como em regiões promotoras ou intrônicas não codificadas. Além disso, recentemente, outros genes foram identificados como responsáveis por alguns casos com apresentação clínica de NEM-1 e são denominados *P15*, *P18*, *P21* e *P27* (ou *CDKN1B*). Esses genes determinam o fenótipo de NEM-1 em menos de 2% dos casos.

A mutação é germinativa em 90% dos casos e, portanto, está presente em todas as células do indivíduo. Em 10% dos pacientes, ocorre uma mutação *de novo* (desta forma, não está presente nos pais, mas é capaz de ser transmitida para as próximas gerações).

Já foram encontradas mutações germinativas do gene *MEN1* em outras condições clínicas, como hiperparatireoidismo primário (HPP) familiar isolado (uma variante fenotípica da NEM-1 que cursa com acometimento apenas das glândulas paratireoides), e já foram encontradas mutações somáticas desse mesmo gene em adenomas de paratireoide, gastrinomas, carcinoides de pulmão, lipomas, tumores hipofisários, entre outros tumores esporádicos. Isso mostra a importância da proteína MENIN como supressora tumoral em diversos tecidos. Não se sabe por que alguns pacientes com a mutação desenvolvem NEM-1, e outros desenvolvem síndromes mais brandas, como o HPP familiar.

Como muitos tumores esporádicos também sofrem a mutação no gene *MEN1* (mas de forma somática), a melhor maneira de fazer o estudo genético de um paciente para detecção de NEM-1 é em células de tecido não tumoral [p.ex., captar ácido desoxirribonucleico (DNA) de leucócitos colhidos de sangue periférico]. Isso porque não adianta detectar a mutação no tecido do tumor, já que ela pode estar presente em tumores esporádicos, não indicando necessariamente a presença da síndrome.

Não existe correlação genótipo-fenótipo na NEM-1. Por isso, todos os indivíduos devem sofrer o mesmo tipo de rastreamento, independentemente de sua mutação. Além disso, ocorre grande variabilidade fenotípica, documentada por diferentes expressões e agressividades tumorais, tanto intra quanto interfamiliar, ou seja, cada indivíduo pode

ter um fenótipo bastante diferente de outro indivíduo, mesmo dentro de uma mesma família e tendo a mesma mutação.

Diagnóstico

O diagnóstico de NEM-1 pode ser*clínico*, definido pela presença de dois dos três acometimentos principais:

- HPP
- Tumores hipofisários
- Tumores enteropancreáticos.

Uma vez estabelecido o diagnóstico clínico, deve-se fazer a pesquisa genética, que pode detectar o gene mutado em 85% das vezes, pois em 15% das vezes pode-se não encontrar a mutação, o que não excluiria o diagnóstico. O indivíduo portador de mutação germinativa no gene *MEN1* recebe o diagnóstico *genético* de NEM-1. Além disso, pode ser feito o diagnóstico *familiar* de NEM-1, caso haja um paciente com pelo menos um dos três acometimentos clássicos de tumores da NEM-1 e um parente de primeiro grau desse paciente já tenha diagnóstico confirmado de NEM-1.

Ao se fazer o diagnóstico clínico de NEM-1, deve-se classificar o indivíduo como:

- NEM-1 esporádico caso-índice: primeiro caso da família diagnosticado, sem mutação detectada
- NEM-1 familiar com apresentação esporádica (caso-índice): primeiro caso da família diagnosticado, com mutação detectada
- NEM-1 familiar: parente em primeiro grau de paciente com NEM-1, que tenha pelo menos um dos três acometimentos principais.

Há ainda o conceito de*fenocópia*, que é um parente de uma família que segrega uma mutação característica de NEM-1, e apresenta um dos três acometimentos principais, e portanto seria classificado como NEM-1 familiar, mas ao realizar o teste genético observa-se que essa pessoa não tem a mutação da família e, portanto, seu acometimento foi apenas uma coincidência, um caso esporádico. Ao se determinar que esse paciente é uma fenocópia e não um caso de NEM-1 verdadeiro, modifica-se todo o seu seguimento e, inclusive, o tipo de cirurgia, caso se vá operar um HPP, por exemplo.

Há ainda os pacientes com a síndrome chamada “PARAPIT”, que consiste na associação no mesmo indivíduo de HPP e algum tumor hipofisário. Isto porque, dependendo da idade, o HPP pode ser bem comum, e sua associação com algum tumor hipofisário, por exemplo, um prolactinoma, que também não é tão raro, pode acontecer eventualmente *ao acaso*, sem necessariamente ser uma doença de causa genética germinativa. Teoricamente, esses pacientes serão classificados clinicamente como NEM-1 esporádicos, pois têm dois dos três acometimentos. No entanto, quando é feito o estudo genético, em apenas 7% desses casos consegue-se detectar a mutação no gene *MEN1*.

Quadro clínico e acompanhamento

■ Hiperparatireoidismo primário

O HPP é a manifestação mais frequente e geralmente a mais precoce de NEM-1 apresentando penetrância entre 75% e 100% aos 50 anos de idade em todas as grandes séries da literatura. Geralmente aparece aos 20 a 25 anos, mas pode ser mais precoce, por isso, o rastreamento inicia-se aos 8 anos de idade e deve ser feito com dosagem sérica de cálcio e paratormônio (PTH) anualmente. Em geral, é a primeira manifestação clínica isolada ou em associação com outros tumores em 50 a 65% dos casos.

É causado na maioria das vezes por hiperplasia e não por adenoma de paratireoides, ao contrário da população geral, em que 85% dos HPP são decorrentes de adenomas. Por isso, seu tratamento sempre dependerá da palpação e exploração das quatro glândulas, e não apenas da retirada da maior. Outra diferença em relação aos casos esporádicos é que a incidência é igual em ambos os sexos e apresenta maior prevalência de recidiva pós-tratamento cirúrgico. É muito importante realizar essa diferenciação, visto que a estratégia cirúrgica preconizada é bastante diferente nos pacientes com HPP esporádico ou associado à NEM-1.

O diagnóstico clínico e laboratorial e a indicação do tratamento cirúrgico nos pacientes com HPP por NEM-1 não será diferente daqueles com HPP esporádico. No entanto, como a grande maioria dos pacientes terá menos de 50 anos, a grande maioria terá indicação cirúrgica. Em média, 30% dos casos podem evoluir para hipoparatireoidismo pós-cirúrgico.

Os principais objetivos do tratamento cirúrgico dos casos de HPP nos pacientes portadores de NEM-1 são: manter normocalcemia por longo período, evitar complicações ósseas e renais do hiperparatireoidismo primário, evitar hipocalcemia iatrogênica e outras complicações pós-operatórias e facilitar eventual cirurgia futura nos casos de recidiva da doença.

Portanto, duas abordagens cirúrgicas são preconizadas:

- Paratireoidectomia total com implante (autotransplante heterotópico) de fragmentos de paratireoide em antebraço não dominante
- Paratireoidectomia subtotal (exérese de pelo menos três glândulas), mantendo tecido paratireoideano viável em região cervical.

Em ambas as abordagens cirúrgicas, aproveita-se para realizar a timectomia profilática, com o objetivo de prevenir eventuais tumores carcinoides tímicos e retirar possíveis glândulas paratireoides ectópicas ou supranumerárias intratímicas. A timectomia é a única cirurgia profilática que se faz em paciente com NEM-1.

Nos pacientes com contraindicação para a realização de tratamento cirúrgico, o tratamento clínico com o uso de calcimiméticos, como o cinacalcete, deve ser considerado.

Tumores enteropancreáticos

Esses tumores ocorrem em 70 a 80% dos pacientes com NEM-1. Os mais comuns são os não funcionantes. Dentre os funcionantes, os mais comuns são os gastrinomas. Há também os insulinomas (segundos mais comuns), glucagonomas, somatostatinomas, VIPomas e PPomas, ou, menos comumente, produtores de outros hormônios, como hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) ou até peptídeo semelhante ao PTH (PTH-rp).

Na população geral (não portadora de NEM-1), 90% dos tumores pancreáticos são de pâncreas exócrino, e apenas 10% são de pâncreas endócrino (tumores neuroendócrinos de pâncreas). Destes, a maioria também é não funcionante, mas dentre os funcionantes os mais comuns são os insulinomas, diferente das NEM-1, nas quais os gastrinomas predominam.

Os tumores enteropancreáticos dos pacientes com NEM-1 são geralmente multicêntricos, podem variar desde micro até macroadenomas, e os maiores apresentam

maior chance de malignidade e de desenvolvimento de metástases. Não há marcadores bioquímicos preditores de malignidade. Apesar de a grande maioria se tratar de tumores bem diferenciados, eles geralmente têm comportamento maligno, com capacidade para disseminação linfonodal, hepática e à distância. Podem aparecer em qualquer região do pâncreas ou do duodeno e são a principal causa de mortalidade nessa síndrome.

Muitos já se apresentam ao diagnóstico com tamanho maior que 2 cm e com marcador histológico de proliferação Ki67 > 2%. O Ki67 é um importante marcador de proliferação celular, e valores elevados estão relacionados com maior risco de malignidade. Os tumores neuroendócrinos podem ser classificados em relação ao risco de malignidade e pior prognóstico em G1, G2 ou G3, conforme Ki67 seja < 2%, 2 a 20% ou > 20%. Exceto nos insulinomas, cuja grande maioria é benigna (90%), nos outros tipos de tumores o risco de malignidade é bem maior. Até 30 a 50% dos tumores neuroendócrinos não funcionantes de pâncreas podem ser malignos e produzir metástases hepáticas.

As metástases hepáticas neuroendócrinas devem ser sempre ressecadas cirurgicamente ou tratadas com embolização, ablação, entre outros, para reduzir a massa tumoral produtora de hormônio e aumentar a sobrevida. Se as únicas metástases forem hepáticas, pode-se considerar a realização de transplante hepático para tratamento.

A quimioterapia (QT) sistêmica deve ser indicada para o tratamento dos pacientes com tumores duodenopancreáticos malignos que estejam progredindo e sem possibilidade de tratamento cirúrgico. A resposta à QT não é muito boa. O lutécio radioativo é um tipo de tratamento com radionuclídio marcado, que é administrado ligado a um análogo de somatostatina, e é captado por tumores que expressam receptores de somatostatina (e, consequentemente, são detectáveis no Octreoscan). Apresenta um preço muito elevado, mas já está sendo usado com boa resposta em alguns casos.

O rastreio de tumores enteropancreáticos na NEM-1 é feito com dosagens hormonais séricas e exames de imagem abdominal anualmente, variando a idade do início do rastreamento de acordo com o hormônio. Os métodos de imagem de abdome mais sensíveis para rastreio seriam a tomografia computadorizada (TC), a ressonância

magnética (RM) e a ultrassonografia (USG) endoscópica. Enquanto a RM tem melho acurácia para detectar tumores grandes em todas as porções do pâncreas, a USG endoscópica tem altíssima sensibilidade para detectar tumores duodenais e em cabeça e corpo de pâncreas, mas não em cauda. Outra opção de rastreamento, porém menos disponível na prática diária, é o Octreoscan.

A seguir, estão descritos alguns detalhes dos principais tumores enteropancreáticos relacionados com NEM-1

Gastrinomas

São os tumores funcionantes mais comuns (presentes em 40 a 50% dos portadores de NEM-1). Geralmente são pequenos (< 0,5 cm), múltiplos, espalhados principalmente pelas primeira e segunda porções do duodeno, sendo mais comum no duodeno do que no próprio pâncreas. Causam hipergastrinemia com acidose gástrica (pH estômago < 2), cursando com quadro clínico da síndrome de Zollinger-Ellison: doença ulcerosa de difícil controle, esofagite, epitélio de Barret e diarreia. A diarreia ocorre pois tanto a hipergastrinemia quanto a acidez estimulam o peristaltismo intestinal. Um quarto dos indivíduos com gastrinoma são portadores de NEM-1, logo a descoberta desse tumor em um paciente incidental deve levantar a suspeita clínica e o rastreio de NEM-1. O diagnóstico é feito pela dosagem sérica de gastrina elevada (geralmente dosagem basal > 1.000 pg/mℓ ou elevação > 200 pg/mℓ após teste da secretina. O valor de normalidade basal é de 13 a 115 pg/mℓ, sendo o valor de referência pós-teste menor do que 2 a 3 vezes os valores basais) associada a pH gástrico < 2.

É importante lembrar sempre de suspender, antes da dosagem de gastrina, as medicações que podem elevar seu nível sérico (como omeprazol) por pelo menos 2 semanas. A hipercalcemia do HPP também é um fator que eleva por si só a gastrina, pois as células do gastrinoma têm receptor sensor de cálcio (CaSR) e aumentam a secreção de gastrina diante de uma hipercalcemia. Gastrite atrófica também é causa de hipergastrinemia, mas com pH gástrico elevado por hipocloridria.

O tratamento dos gastrinomas geralmente é feito com inibidores de bomba de prótons (IBP) em altas doses (p.ex., omeprazol 80 mg/dia) e, nos casos refratários ou de tumores grandes (com mais de 2 cm) com risco de malignidade, excisão cirúrgica dos nódulos. O tratamento cirúrgico, conhecido como cirurgia de Thompson,

geralmente consiste em pancreatectomia corpo caudal 1 duodenotomia com ressecção dos nódulos em mucosa duodenal 1 enucleação dos nódulos na cabeça de pâncreas. Nos casos em que os nódulos da cabeça do pâncreas não possam ser apenas enucleados, devido ao grande tamanho ou pela proximidade (distância menor de 5 mm) ou compressão do ducto de Wirsung, será necessária a ressecção da cabeça do pâncreas e do duodeno em bloco. A ressecção de corpo e da cauda do pâncreas depende em grande parte da presença de tumores não funcionantes nesses locais e da opinião do cirurgião.

Tumores não funcionantes

São considerados tumores não funcionantes aqueles que são *null cells*, que têm imunoexpressão positiva para glucagon, mas sem hiperprodução hormonal (glucagonomas silentes), ou secretam polipeptídio P, que, por sua vez, não provoca nenhum quadro clínico.

Geralmente opta-se por conduta conservadora (seguimento) em tumores de até 2 cm, e abordagem cirúrgica para os maiores que 2 cm. Isso porque até o momento não se demonstrou nenhum caso de tumor menor que 2 cm com metástase hepática. A presença de metástases ganglionares pode ocorrer em tumores pequenos (< 2 cm), entretanto não parece, até o momento, mudar a sobrevida global (apenas a sobrevida livre de recorrência). Já as metástases hepáticas tendem a configurar um prognóstico pior e reduzir a sobrevida.

Nos tumores corpocaudais de pâncreas, geralmente é realizada a cirurgia de Thompson (pancreatectomia corpocaudal, associada ou não à esplenectomia, com limpeza ganglionar e palpação da cabeça de pâncreas com enucleação dos nódulos da cabeça e duodenotomia, se houver gastrinoma associado, para retirar os nódulos da mucosa duodenal). Se o tumor for grande e localizado na cabeça de pâncreas, opta-se pela cirurgia de Whipple (gastroduodenopancreatectomia com reconstrução do trânsito biliodigestivo), que é uma cirurgia com morbidade importante. Tumores que causem compressão do ducto de Wirsung ou estiverem a uma distância menor de 5 mm do ducto não podem ser enucleados. Nesses casos, deve-se optar pela pancreatectomia, para evitar complicações pós-operatórias, como a fístula pancreática de difícil controle. É sempre ideal fazer a USG intraoperatória, para observar com segurança a relação anatômica entre o tumor e o ducto pancreático principal.

Insulinomas

São benignos em 90% das vezes, mas o tratamento será sempre cirúrgico pela resposta ruim ao tratamento clínico com diazóxido. Deve-se sempre realizar cateterismo de pâncreas com infusão de cálcio no paciente com NEM-1 com insulinoma para se conhecer a regionalização do tumor, uma vez que esses pacientes têm vários tumores não funcionantes associados, e na grande maioria das vezes é difícil identificar o real tumor produtor de insulina. Uma vez identificado, esse tumor deve ser ressecado cirurgicamente para evitar a gravidade dos quadros clínicos de hipoglicemia.

VIPomas, somatostatinomas e glucagonomas

Somam apenas 5% dos tumores enteropancreáticos e seu tratamento é geralmente cirúrgico, pois costumam ser grandes e agressivos, com potencial de malignidade. O análogo de somatostatina, como o octreotida, pode ser usado para controle de sintomas de hipersecreção hormonal no período pré-operatório ou nos casos inoperáveis, tendo geralmente resposta muito satisfatória.

O glucagonoma cursa com quadro de catabolismo importante, emagrecimento, desnutrição, perda muscular, perda de tecido celular subcutâneo, diabetes melito de difícil controle e lesões de pele típicas por prováveis deficiências vitamínicas (eritema necrolítico migratório).

O VIPoma apresenta-se com diarreia aquosa secretória abundante, com distúrbios hidroeletrolíticos (hipopotassemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipocloridria, hipercalcemia, acidose metabólica), perda de peso, vasodilatação e hipotensão. Este tipo de tumor é também conhecido como síndrome de Verner-Morrisson.

O somatostatinoma cursa com quadro clínico de diabetes melito, colelitíase e dor abdominal.

Outros tumores pancreáticos neuroendócrinos

Podem produzir cromogranina, polipeptídio pancreático, proinsulina, serotonina, calcitonina, hormônio liberador de hormônio do crescimento (GHRH) e neurotensina Esses hormônios devem ser dosados, se possível, no rastreio dos tumores enteropancreáticos (anualmente a partir dos 10 anos), uma vez que sua elevação pode

preceder o aparecimento radiológico do tumor em até 5 anos.

Tumores hipofisários

Ocorrem em 20 a 60% dos pacientes com NEM-1, e um terço é macro enquanto dois terços são microadenomas. Geralmente são maiores, mais invasivos e com menor resposta ao tratamento do que os tumores hipofisários esporádicos.

O subtipo mais comum são os prolactinomas, seguidos pelos produtores de GH e prolactina, produtores de GH isolado, não funcionantes e, mais raramente, os produtores de ACTH e hormônio tireoestimulante (TSH). O rastreio é feito a partir dos 5 anos de idade, com dosagem sérica de fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) e prolactina anualmente e RM de hipófise a cada 3 anos.

O diagnóstico e o tratamento são os mesmos que os estabelecidos para os tumores hipofisários esporádicos.

Tumores carcinoides

Os tumores carcinoides derivados da porção superior do intestino (*foregut* – tórax, timo, estômago e duodeno) geralmente são não funcionantes. Quando derivados da porção inferior do intestino (*hindgut* – final do intestino delgado e cólon), podem cursar com síndrome carcinoide, se tiverem metástase hepática.

O tumor carcinoide tímico é mais comum em homens, geralmente é muito agressivo e de prognóstico ruim. A timectomia é uma cirurgia profilática para carcinoide tímico indicada para os pacientes com NEM-1 que vão operar as paratireoides.

O carcinoide pulmonar, por sua vez, é mais comum em mulheres e menos agressivo. O rastreio é feito com imagem do tórax a partir dos 15 anos de idade e, então, a cada 1 a 2 anos.

O carcinoide gástrico pode ter três tipos. Os tipos 1 e 2 estão relacionados com hipergastrinemia. O tipo 1 ocorre em 80% das vezes em casos esporádicos, associado à gastrite atrófica, anemia perniciosa, uso crônico de IBP e outras causas de hipergastrinemia por hipocloridria. O tipo 2 ocorre no gastrinoma, ou seja, nas situações de hipergastrinemia com hipercloridria. Ambos os tipos geralmente são pequenos, com tamanho < 1 cm, polipoides, múltiplos e indolentes. Já o tipo 3 é esporádico, ocorre sem nenhum fator de risco, não associado à hipergastrinemia, em

geral é grande, bastante agressivo e com maior potencial de malignidade.

Outros tumores associados a NEM-1:

- Adenomas e hiperplasia de adrenal (maioria não funcionante)
- Angiofibromas em face
- Angiofibromas e colagenomas cutâneos – tumores não endócrinos mais comuns
- Lipomas
- Meningiomas
- Ependimomas
- Leiomiomas (uterino, esofágico)
- Nódulos de tireoide.

Indicações de teste genético

- Quadro clínico suspeito, com dois dos três acometimentos da síndrome (caso-índice A confirmação genética é importante para o rastreio familiar
- Parentes em primeiro grau do caso-índice, sintomáticos ou não, para detectar os cas assintomáticos e excluir as fenocópias
- HPP em indivíduos com < 30 anos, HPP com envolvimento multiglandular em pacie com < 40 anos, HPP recorrente ou HPP familiar
- Gastrinoma independentemente da idade, visto que 25% são associados a NEM-1
- Tumores pancreáticos neuroendócrinos múltiplos
- Dois ou mais acometimentos da NEM-1 que não sejam os três tipos mais comuns como tumor adrenal, cutâneo, meningioma etc.

O teste genético serve para diagnóstico precoce e rastreio adequado. No entanto, como não há correlação genótipo-fenótipo, o tipo de mutação encontrado não determinará mudanças no tipo de rastreio e no seguimento.

Rastreamento dos acometimentos

- 5 anos:
  - Dosagem de glicose, insulina, prolactina e IGF-1: anual

- RM de hipófise: a cada 3 anos
- 8 anos:
    - Cálcio e PTH: anual
- 10 anos:
    - Cromogranina, glucagon, polipeptídio P, somatostatina e proinsulina: anual
    - RM ou TC de abdome e USG endoscópica (ou Octreoscan): anual
    - Bioquímica de tumores adrenais, se o quadro clínico for compatível ou houver tumores adrenais > 1 cm identificados
- 15 anos:
    - TC ou RM de tórax: a cada 1 a 2 anos
- 20 anos:
    - Gastrina (e pH gástrico, se necessário): anual.

Prognóstico

Os pacientes com NEM-1 têm mortalidade maior do que a população geral. Metade morre antes dos 50 anos de idade, geralmente em decorrência de metástases hepáticas de tumores enteropancreáticos, ou em decorrência de sequelas de seus acometimentos.

Sugestões de leitura

Coutinho FL et al. Post-surgical follow-up of primary hyperparathyroidism associated with multiple endocrine neoplasia type 1. *Clinics (São Paulo).* 2012;67(suppl 1):169-72.

Gonçalves TD et al. Penetrance of functioning and nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 in the second decade of life. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(1):E89-96.

Lakhani VT et al. The multiple endocrine neoplasia syndromes. *Ann. Rev. Med.* 2007;8:253-65.

Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams textbook of endocrinology.* 12ª ed. Philadelphia: Saunders; 2011.

Thakker RV et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):2990-3011.

Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). *Mol Cell Endocrinol.* 2013.

72

Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 2

Definição e fisiopatologia

A neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (NEM-2, ou síndrome de Sipple) é uma síndrome de neoplasias endócrinas e não endócrinas herdadas de forma autossômica dominante, causada por uma mutação germinativa ativadora do proto-oncogene *RET* (rearranjado durante a transfecção). Há cerca de 50 tipos de mutações diferentes já identificadas neste gene e, ao contrário dos casos de NEM-1, há uma clara correlação entre genótipo e fenótipo. Portanto, a identificação de qual é a mutação presente no paciente portador de NEM-2 é muito importante, pois indica um fenótipo específico, com agressividade variável e condutas diferenciadas conforme o códon acometido. O conhecimento da mutação determina em qual idade deve ser feita a tireoidectomia profilática para carcinoma medular de tireoide (CMT) no paciente, conforme a idade e a agressividade do tumor em cada tipo conhecido de mutação.

A NEM-2 tem uma penetrância de 90% de CMT, que é o acometimento mais precoce, mais frequente e a principal causa de morte nessa síndrome. Consequentemente, deve ser a maior preocupação clínica, de modo que está indicada a tireoidectomia total profilática em todos os pacientes, em idades que variam conforme o genótipo.

O diagnóstico da NEM-2 não é clínico como na NEM-1, mas baseado em análise genética.

Pelo consenso da American Thyroid Association (ATA) de 2009, faz-se o diagnóstico de NEM-2 na presença de paciente com CMT associada ao feocromocitoma, hiperparatireoidismo primário e detecção da mutação no gene *RET*. Algumas famílias apresentam todo o quadro clínico compatível com a síndrome, mas sem a detecção da mutação genética. Pacientes com um ou dois acometimentos sugestivos da síndrome devem ser avaliados geneticamente para sua confirmação ou, ao

menos, devem ter familiares em primeiro grau com acometimentos similares para serem considerados portadores de NEM-2 clinicamente. Na ausência da confirmaçãc genética, pelo menos dois dos três principais acometimentos devem estar presentes para que o paciente seja considerado clinicamente portador da síndrome. Na presença da mutação identificada, mas sem nenhuma manifestação clínica, o paciente deve ser considerado de alto risco para os acometimentos e deve então realizar rastreamento intensivo, conforme explicado adiante neste capítulo.

Apresentações clínicas de NEM-2

NEM-2A (síndrome de Sipple). Corresponde a 75% dos casos de NEM-2. A grande maioria (85%) causada por mutação no códon 634 do gene *RET*. Nessa variante, 90% dos pacientes têm CMT (geralmente multifocal e bilateral), 50% têm feocromocitoma (geralmente em localização adrenal, benigno e a maioria bilateral) e 20 a 30% têm hiperparatireoidismo primário (HPP).

NEM-2A com líquen cutâneo e amiloidose. Alguns tipos de mutação no códon 634 do gene *RET* podem causar esse tipo de acometimento cutâneo nos pacientes.

NEM-2A com doença de Hirschsprung. Até 40% dos pacientes com doença de Hirschsprung (megacólon congênito) têm mutações germinativas no gene *RET*.

NEM-2B. Corresponde a 5% dos casos de NEM-2, e é a forma mais agressiva das variantes. Grande parte (> 50%) dos pacientes apresenta-se com uma mutação *de novo*, pois geralmente os indivíduos não vivem até a fase reprodutiva e, portanto, não transmitem seu gene para as próximas gerações. A maioria dos casos (95%) de NEM-2B é causada por mutações no códon 918 do gene *RET*; de 2 a 3% são causados por mutações no códon 883, e há ainda outras mutações menos prevalentes. Sabe-se que 100% dos acometidos têm CMT, sendo este de apresentação muito precoce e mais agressiva do que nos outros tipos de NEM-2. Metade dos pacientes pode desenvolver feocromocitoma e 95% apresentam no quadro clínico hábitos marfanoides, isto é, redução da relação púbis-vértice/púbis-chão, aumento da envergadura e membros longos. A presença de ganglioneuromas é muito comum, tanto mucosos (boca, língua, gengiva e pálpebras) quanto intestinais (podendo inclusive causar constipação intestinal, diarreia ou quadros graves de obstrução intestinal). Um terço dos neuromas mucosos necessita de tratamento cirúrgico, caso atinjam tamanho muito grande, e todos

os pacientes devem fazer seguimento com a gastrenterologia. Podem apresentar ainda outros tipos de malformações, como pé calvo, *pectus escavatum*, hipotonia e fraqueza muscular proximal, e anormalidades oculares, como nervos da córnea espessados e conjuntivite seca.

CMT familiar (CMT-F). Corresponde a 20% dos casos de NEM-2. Nesta variante não ocorrem outros tipos de acometimentos sistêmicos, exceto o CMT, que nesta condição aparece mais tardiamente e é menos agressivo que nas outras variantes. O diagnóstico clínico é feito por uma família com quatro ou mais membros com diagnóstico de CMT, na ausência de casos de feocromocitoma ou de HPP dentro dessa família. A análise genética não consegue diferenciar uma NEM-2A de um CMT-F, pois a mutação pode ser exatamente a mesma. A penetrância também é menor do que nas outras variantes de NEM2.

Quadro clínico e acompanhamento

Carcinoma medular de tireoide

O CMT é um tumor de células parafoliculares da tireoide (células C), produtoras de calcitonina. Sabe-se que 75% dos casos de CMT são esporádicos e 25% são relacionados com mutação do gene *RET* e têm caráter familiar. Quando clinicamente o caso parece esporádico e não há história familiar conhecida, apenas 7% estarão relacionados com a mutação do gene *RET*. Os CMT relacionados com a mutação do *RET* costumam ocorrer em idade mais jovem (terceira década) que os esporádicos (quinta década), além de serem geralmente multicêntricos (65 a 90% dos casos), bilaterais e envoltos por hiperplasia de células C.

O CMT apresenta-se como a manifestação mais precoce, mais frequente e mais agressiva dos pacientes com NEM-2, sendo também a principal causa de mortalidade. O CMT que se desenvolve em um contexto de NEM-2 evolui de uma lesão pré-maligna que é a hiperplasia de células C da tireoide, fato que não ocorre no CMT esporádico.

O CMT pode se manifestar clinicamente como um nódulo cervical palpável, dor cervical, sintomas de hipercalcitoninemia (como diarreia) ou aparecer incidentalmente em algum exame de imagem.

A calcitonina é um excelente marcador tumoral da doença, auxiliando no

diagnóstico, no seguimento, no prognóstico e na recorrência. Muitas vezes, o primeiro sinal de recorrência da doença é a elevação da calcitonina, antes mesmo que possa se detectar doença nos exames de imagem. Também pode haver elevação do antígeno carcinoembrionário (CEA), que também pode ser utilizado como marcador prognóstico e sinal de recorrência da doença. Outros peptídios podem ser produzidos pelos CMT, como cromogranina A, hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), substância amiloide, somatostatina, serotonina, peptídio vasoativo intestinal (VIP), entre outros. No entanto a calcitonina é o marcador mais sensível e mais específico e, portanto, o mais utilizado para diagnóstico e seguimento da doença.

O estadiamento é feito pelo sistema TNM. O tumor pode ter disseminação linfonodal ou metástases à distância, principalmente para pulmão, fígado ou osso. A disseminação linfonodal é muito prevalente, ocorrendo em 10% dos pacientes operados mesmo com micro-CMT (que são aqueles tumores com menos de 1 cm, assintomáticos, descobertos em exames de *screening*) e em 90% dos pacientes operados com doença clínica.

A agressividade do CMT depende da variante clínica da NEM-2 e do códon mutado no gene *RET*, sendo os casos de NEM-2B os mais agressivos, e os de CMT-F os menos agressivos.

O tratamento é cirúrgico, devendo ser feito idealmente de forma profilática na infância, em idade que varia de acordo com o genótipo. Caso seja realizada cirurgia já terapêutica (paciente já com nível sérico elevado de calcitonina ou doença cervical disseminada), o tratamento de escolha será a tireoidectomia total associada a esvaziamento ganglionar central, com esvaziamento ganglionar lateral, nos casos em que houver acometimento linfonodal desta cadeia na ultrassonografia (USG) cervical. Uma conduta ainda discutível atualmente é a necessidade ou não de retirada da porção superior do timo, com o intuito de ressecar linfonodos do mediastino superior.

A ATA, em 2009, estabeleceu uma classificação com relação aos níveis de risco do CMT de acordo com a mutação germinativa no gene *RET*. Dependendo do nível de risco, define-se o momento mais adequado para a realização do teste genético, para o início de exames como calcitonina e USG cervical e a idade ideal para a tireoidectomia profilática. Os níveis de risco são os seguintes:

- Nível A (CMT com menor risco e casos de CMT-F):

- Principais códons acometidos: 768, 790, 791, 804, 891
  - Idade do teste genético: menos de 3 a 5 anos
  - Idade do início dos exames (calcitonina e USG cervical): a partir de 3 a 5 anos Não se sabe ainda sobre o valor de referência da calcitonina antes dos 3 anos de idade. Alguns estudos sugeriram < 45 ng/ℓ até os 6 meses de idade e < 15 ng/ℓ até os 3 anos, mas estes valores ainda não são consensuais, por isso não se recomenda sua dosagem antes dos 3 anos, por não se saber interpretar esse valor
  - Idade da cirurgia profilática: tireoidectomia total entre 5 e 10 anos de idade
- Nível B (CMT de risco intermediário, tanto em NEM-2A como em CMT-F):
  - Principais códons acometidos: 609, 611, 618, 620, 630
  - Idade do teste genético: menos de 3 a 5 anos
  - Idade do início dos exames (calcitonina e USG cervical): a partir de 3 a 5 anos
  - Idade da cirurgia profilática: tireoidectomia total com < 5 anos
- Nível C (CMT de risco alto):
  - Principais códons acometidos: 634 (mutação mais prevalente no NEM-2A corresponde a 85% dos casos e encontra-se no éxon 11)
  - Idade do teste genético: menos de 3 a 5 anos
  - Idade do início dos exames (calcitonina e USG cervical): menos de 3 a 5 anos
  - Idade da cirurgia profilática: tireoidectomia total com idade < 3 anos
- Nível D (CMT de risco muito alto, os casos de NEM-2B):
  - Principais códons acometidos: 883, 912, 918 (mutação mais prevalente no NEM 2B)
  - Idade do teste genético: o quanto antes possível, de preferência no primeiro ano vida
  - Idade do início dos exames (calcitonina e USG cervical): a dosagem sérica de calcitonina deve ser obtida antes dos 6 meses de vida e a USG cervical antes dos 12 meses, isto se a cirurgia ainda não foi realizada
  - Idade da cirurgia profilática: tireoidectomia total antes dos 6 meses de idade, idealmente no primeiro mês de vida.

O Consenso de CMT de 2009 da ATA sugere que o esvaziamento cervical central e

lateral não seja feito de rotina em todas as crianças operadas, uma vez que aumenta o risco de lesão de nervo laríngeo recorrente e de retirada inapropriada das paratireoides. Portanto, recomenda-se que o esvaziamento cervical seja realizado apenas quando USG cervical sugerir acometimento linfonodal, ou se já houver detecção de nódulo tireoidiano > 5 mm à USG de tireoide ou a calcitonina > 40 pg/mℓ em crianças com mais de 6 meses de idade (em crianças operadas profilaticamente dentro do prazo previsto anteriormente, conforme o grupo de risco). Recomenda-se fazer o esvaziamento cervical central profilático nas crianças com NEM-2B operadas acima do prazo, ou seja, com > 1 ano de idade (mesmo sem outras evidências clínicas de acometimento linfonodal), estendendo-o para esvaziamento lateral apenas se houver evidência de acometimento clínico dessa cadeia. Já nas crianças com NEM-2A operadas acima de 5 anos de idade, não se recomenda o esvaziamento central profilático, caso todos os nódulos tireoidianos sejam menores que 5 mm, sem linfonodos acometidos à USG e com calcitonina < 40 pg/mℓ, uma vez que é muito raro haver disseminação linfonodal nessa situação e o risco de hipoparatireoidismo com o esvaziamento central é de aproximadamente 6% dos casos. Portanto, apenas se indica o esvaziamento central nos pacientes com NEM-2A, se houver alguma evidência clínica de acometimento ganglionar.

Os casos de CMT esporádico com mutação no gene *RET* negativa podem ser tratados com tireoidectomia parcial, caso tenham menos de 1 cm, sejam focais, unicêntricos e com margens cirúrgicas livres, e apresentem ausência de hiperplasia de células C ao redor, USG cervical sem acometimento linfonodal e calcitonina indetectável no pós-operatório. Caso contrário, o tratamento mínimo sempre será a tireoidectomia total com esvaziamento ganglionar no mínimo da cadeia central (nível VI), e possivelmente das cadeias laterais. Se o paciente já foi operado em outro serviço e não tenha realizado o esvaziamento central, então se pode optar por seguimento apenas, sem necessariamente reoperá-lo para esvaziamento. Essa conduta só é possível se o nódulo for menor que 1 cm, sem invasão neural, vascular, sem linfonodos comprometidos, sem nenhum fator de risco adicional, com calcitonina, basal e pós-estímulo, indetectável no pós-operatório.

Deve-se fazer o seguimento com dosagem de calcitonina, CEA e USG cervical a cada 6 meses. A concentração de calcitonina leva algum tempo para diminuir logo após a cirurgia, atingindo os menores valores em apenas 8 a 12 semanas. Quando mesmo

após o tratamento cirúrgico ainda houver valores elevados de calcitonina, deve ser pesquisada doença residual, local ou à distância (USG ou TC de pescoço, TC de tórax RM de abdome e cintilografia óssea). A reoperação deve ser indicada nos casos de doença residual operável em leito cervical. Metástases à distância, quando bem localizadas e em situações específicas, principalmente se houver sintomas relacionados com a hipercalcitoninemia (como a diarreia), podem ser tratadas cirurgicamente, uma vez que o tratamento com radio ou quimioterapia atualmente não apresenta boa resposta nesses tipos de tumores.

O tempo para dobrar o valor (*doubling time*) da calcitonina é um índice prognóstico importante, além dos níveis de CEA. O nível de calcitonina tem relação direta com a massa tumoral ou a quantidade de células tumorais presentes no organismo. Um *doubling time* maior que 2 anos é considerado doença estável e esses pacientes podem ser seguidos sem tratamento adicional, apenas com observação clínica. Já os pacientes com *doubling time* menor que 6 meses indicam doença progressiva e agressiva, e devem ser tratados com cirurgia paliativa (redução do tamanho do tumor ou *debulking* tumoral), quimio ou radioterapia, inibidores de somatostatina ou inibidores de tirosinoquinase. Lembrando que essas últimas medicações são as que apresentam os resultados mais promissores até o momento, porém a maioria ainda está em fase de testes clínicos. Por isso, se a doença estiver estável, o ideal é não indicar nenhum tratamento, já que nenhum deles é muito bom, e o tratamento pode ser mais prejudicial devido aos eventos adversos. A própria doença tem uma evolução que, muitas vezes, é indolente.

O critério para considerar um paciente realmente curado do CMT é a não elevação da calcitonina no teste de infusão de cálcio realizado no pós-operatório (calcitonina < 2 pg/mℓ em todos os tempos). Caso assim seja, poderá ser avaliada apenas anualmente, por no mínimo 10 anos de seguimento.

Geralmente o CMT é um tumor de crescimento lento, mas o prognóstico é pior do que nos outros tipos de carcinomas de tireoide. A sobrevida é de 83% em 5 anos (variando entre 95% se for CMT restrito à tireoide, 75% se houver disseminação linfonodal e 40% se já houver metástase à distância). Os fatores que pioram o prognóstico são: idade, sexo, estadiamento (tamanho do tumor, acometimento linfonodal, metástase à distância), nível sérico de calcitonina, *doubling time* da

calcitonina, CEA, tipo de mutação e apresentação esporádica ou familiar (NEM-2B tem o pior prognóstico, seguido dos casos esporádicos e finalmente da NEM-2A, que apresentam um prognóstico melhor).

Rastreamento de CMT em nódulos tireoidianos

A European Thyroid Association (ETA) recomenda o rastreamento com dosagem de calcitonina na presença de qualquer nódulo tireoidiano. Já a American Thyroid Association (ATA) não faz esta recomendação. Os maiores especialistas no assunto recomendam que a dosagem de calcitonina possa ser útil ao menos nos pacientes com nódulo tireoidiano associado a fatores de risco para CMT, como história familiar de CMT, história pessoal de feocromocitoma ou de HPP, paciente com quadro clínico de diarreia ou *flushing* ou aqueles cujo exame citológico é suspeito de carcinoma medular. O Consenso Brasileiro de Carcinoma Medular de Tireoide de 2014 também não recomenda a dosagem de calcitonina na avaliação inicial do nódulo tireoidiano, mas sugere que a dosagem de calcitonina no lavado da agulha pode ser útil em nódulos com resultados indeterminados (Bethesda III/IV), devido à dificuldade no diagnóstico diferencial por citologia (particularmente a diferenciação com lesões foliculares). Um estudo mostrou especificidade e sensibilidade de 100% para o ponto de corte 36 pg/mℓ na calcitonina do lavado.

Homens com calcitonina basal > 80 pg/mℓ e mulheres com calcitonina basal > 20 pg/mℓ têm 88% de valor preditivo positivo de um nódulo tireoidiano ser diagnosticado como CMT. Valores intermediários ou dúbios devem ser avaliados com teste de estímulo. No Brasil, está disponível apenas o teste de infusão de cálcio, na Europa é mais utilizado o teste de infusão de pentagastrina.

Manejo de paciente com hipercalcitoninemia assintomática

Estudos mostram que 95% da população normal sadia tem calcitonina basal < 5 pg/mℓ, sendo a média das mulheres um pouco inferior à dos homens (1,5 e 2,5 pg/mℓ, respectivamente). Isso porque a tireoide de homens tem cerca do dobro de células C da tireoide das mulheres.

Diante de um paciente com calcitonina elevada, é essencial saber qual é o seu valor absoluto, sua evolução temporal e solicitar uma USG cervical, complementada com

punção aspirativa por agulha fina (PAAF) com dosagem de calcitonina em qualquer nódulo tireoidiano ou linfonodo cervical suspeito. Apenas 10 a 40% dos pacientes com nódulo tireoidiano e hipercalcitoninemia têm CMT.

Os casos com alta suspeita podem ser avaliados com teste de estímulo com infusão de cálcio ou, idealmente, com infusão da pentagastrina (disponível apenas na Europa). No teste da pentagastrina, infunde-se 0,5 μg/kg de pentagastrina por via intravenosa (IV) em 10 s, dosando-se a calcitonina nos tempos 0, 2, 5 e 15 min. O pico geralmente ocorre no segundo minuto, e geralmente é inferior a 37,8 pg/mℓ nos homens e inferior a 26,2 pg/mℓ nas mulheres. Portanto, considera-se normal um pico menor do que 30 pg/mℓ. Já no teste da infusão de cálcio, administram-se 2,5 mg de cálcio/kg, IV, em 1 min, com dosagem de calcitonina nos tempos 0, 2, 5 e 15 min. Cada ampola de gliconato de cálcio a 10% contém 91 mg de cálcio. A elevação da calcitonina acima de 550 pg/mℓ no teste é fortemente indicativa de CMT, enquanto valores abaixo de 80 pg/mℓ são altamente sugestivos de outras causas. Valores intermediários são duvidosos, podendo muitas vezes corresponder à hiperplasia de células C. Por volta de 95% das mulheres atingem pico menor do que 90 pg/mℓ (média de 25 pg/mℓ) e 95% dos homens atingem pico menor do que 131 pg/mℓ (média de 50 pg/mℓ). Como reações adversas, esse teste pode cursar com *flushing*, calor e parestesia facial, que duram cerca de 15 min.

A Tabela 72.1 resume os valores de calcitonina basal e após o estímulo com cálcio (disponível no Brasil) e a conduta a partir desses resultados.

É sempre importante fazer o diagnóstico diferencial com outras condições que também elevam o nível de calcitonina [mas raramente acima de 10 vezes o limite superior da normalidade (LSN)], como tireoidite de Hashimoto, hipergastrinemia [por uso de inibidores da bomba de prótons (IBP) ou similar por mais de 2 meses, por hipocloridria], hipercalcemia, outros tumores tireoidianos (como papilífero ou folicular, que podem secretar substâncias que exercem ação parácrina sobre as células C, estimulando sua produção), idade avançada, doença renal crônica, hiperplasia de células C (mais de 50 células C por campo de pequeno aumento), tabagismo, tumores neuroendócrinos de outros locais produtores de calcitonina, doenças críticas (queimaduras, pancreatite, sepse, inflamação sistêmica), drogas (betabloqueadores, corticoides, enzimas pancreáticas, glucagon, IBP, entre outros) e atividade física.

Valores de calcitonina pouco elevados, próximos do LSN, podem ser apenas acompanhados clinicamente com USG cervical e dosagens seriadas de calcitonina a cada 6 meses (33% desses pacientes irão normalizar suas dosagens posteriores sem nenhuma conduta específica). Nódulos suspeitos à USG podem ser puncionados com dosagem de calcitonina no lavado da PAAF. Apesar de não haver valor de referência (um estudo mostrou sensibilidade e especificidade de 100% para calcitonina 36 pg/mℓ), se a dosagem for muito alta, a suspeita aumenta. Caso ocorra elevação progressiva da calcitonina ou o teste de estímulo mostre elevação importante da calcitonina ou apareça nódulo suspeito em USG, considera-se tireoidectomia total. Para mais informações sobre CMT, ver o Capítulo 66.

Feocromocitoma

O feocromocitoma acomete 50% dos pacientes com NEM-2A ou NEM-2B, e 97% dos casos são benignos e de origem na glândula suprarrenal, além de 65% dos casos com apresentação bilateral.

Esse tumor deve ser rastreado anualmente pelo risco de crise hipertensiva, inclusive com morte súbita, nos casos não diagnosticados. O rastreamento pode ser feito só com a análise bioquímica: catecolaminas e metanefrinas urinárias, catecolaminas e metanefrinas plasmáticas e cromogranina. O exame mais sensível para detecção de feocromocitoma em indivíduos assintomáticos são as metanefrinas plasmáticas, porém é um exame caro e pouco disponível. Apesar de não ser recomendada a realização de cintilografia com metaiodobenzilguanidina (MIBG) de rotina no rastreamento de feocromocitoma em pacientes portadores de NEM-2, em alguns centros, como no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), esse exame é feito na maioria dos pacientes.

Tabela 72.1 Valores de calcitonina, risco de CMT e conduta.

Valores de calcitonina	Risco de CMT	Conduta
Basal		
< 10 pg/mℓ	Praticamente nulo	Seguimento clínico
10 a 50 pg/mℓ	8%	Teste de estímulo

50 a 100 pg/mℓ	25%	Cirurgia
> 100 pg/mℓ	Quase 100%	Cirurgia
Teste de infusão de cálcio		
Pico entre 40 e 80 pg/mℓ	Baixo	Seguimento clínico
> 550 pg/mℓ	Quase 100%	Cirurgia

Os feocromocitomas no contexto de NEM-2 são geralmente de produção mista, e a produção de epinefrina geralmente é maior do que a de norepinefrina.

A idade de início do rastreamento ainda é muito discutida, havendo orientações para o início desde os 5 até os 20 anos de idade. Depende muito de qual é o tipo de códon mutado, porque algumas mutações estão mais e outras menos associadas ao risco de feocromocitoma. A mutação do cólon 634, por exemplo, é a que apresenta a maior prevalência da doença.

O consenso de CMT da ATA de 2009 sugere que o *screening* para feocromocitoma seja iniciado aos 8 anos de idade para os pacientes de NEM-2B ou NEM-2A portadores das mutações nos códons 634 ou 630, e aos 20 anos de idade nos demais pacientes. O *screening* deve ser feito pela dosagem anual sérica ou urinária de metanefrinas preferencialmente, e a avaliação por exame de imagem deve ser feita apenas em pacientes sintomáticos ou com bioquímica positiva ou necessidade urgente de exclusão rápida da doença pelas recomendações desse Consenso. Além disso, essa avaliação sempre deve ser realizada obrigatoriamente antes de qualquer pré-operatório (incluindo o pré-operatório da tireoidectomia total) e antes do planejamento de uma eventual gravidez.

No HC-FMUSP, recomenda-se rastrear com bioquímica anual a partir dos 10 anos de idade, e com imagem bianual a partir dos 15. Caso o paciente seja submetido à cirurgia profilática de CMT antes dessa idade, o rastreamento pré-cirúrgico é obrigatório.

Assim que realizado o diagnóstico, o paciente deve ser operado logo, antes mesmo da cirurgia para CMT, devido ao risco de crise adrenérgica no intraoperatório de qualquer outra cirurgia realizada na presença de um feocromocitoma. Portanto, antes de

operar um CMT, sempre é necessário se certificar de que não há um feocromocitoma associado no mesmo paciente.

O tratamento é a adrenalectomia (idealmente videolaparoscópica) com preparo pré-operatório adequado, com hidratação, controle pressórico e alfa e betabloqueadores, se necessário. Vale a pena lembrar-se de continuar rastreando a presença do tumor na adrenal contralateral e, nos casos de acometimento bilateral, deve-se realizar a adrenalectomia bilateral, com reposição hormonal para tratamento da insuficiência adrenal pós-cirúrgica posteriormente.

Hiperparatireoidismo

Ocorre em 20 a 30% dos pacientes com NEM-2A, geralmente entre 20 e 50 anos de idade (mais precocemente que no HPP esporádico) e com curso bem mais brando que na NEM-1. A frequência de acometimento é maior quando se trata de mutação no códon 634.

O rastreamento deve ser realizado a partir dos 8 anos de idade, nos casos de mutação nos códons 630 ou 634, e a partir dos 20 anos nos outros tipos de mutação, com periodicidade anual ou a cada 2 a 3 anos, com dosagem de cálcio e paratormônio (PTH).

O diagnóstico e as indicações cirúrgicas são os mesmas que nos casos de HPP esporádico.

O tratamento ideal é a paratireoidectomia total com implante em antebraço e criopreservação, já que a maioria dos casos também se trata de hiperplasia de paratireoides, e não de adenoma de paratireoide. No entanto, não se indica timectomia profilática, já que não há risco aumentado de tumor carcinoide tímico nesta síndrome.

Como a maioria dos pacientes com diagnóstico de HPP com NEM2 já foram submetidos à tireoidectomia total terapêutica ou profilática previamente, e muitos deles possivelmente precisarão de reintervenções cirúrgicas cervicais em caso de suspeita de recidiva do CMT, o consenso de CMT do ATA de 2009 sugere que o tratamento cirúrgico do HPP nos pacientes com NEM 2 sempre inclua o implante de pelo menos uma ou parte de uma paratireoide no antebraço, mesmo que ainda reste alguma paratireoide no leito cervical. Isso porque o risco de hipoparatireoidismo pós-cirúrgico nestes pacientes é muito alto, tendo em vista a grande quantidade de

procedimentos cirúrgicos cervicais que eles realizam ao longo da vida. Dessa maneira, o implante de uma paratireoide no antebraço reduz em muito o risco desta desagradável complicação.

Teste genético na NEM-2

O gene *RET* é um proto-oncogene que fica no cromossomo 10 (10q11), próximo ao centrômero, composto de 21 éxons. Sabe-se que 98% dos pacientes com NEM-2 têm uma mutação *missense* no *RET* (os outros 2% podem ter mutações em outros genes, bem menos comuns). Esta mutação geralmente ocorre nos éxons 10, 11, 13, 14, 15 ou 16, que são os *hot spots*. Geralmente, os laboratórios iniciam o estudo genético pelos éxons 10 e 11, e se não encontrarem mutação então estudam os éxons 13, 14, 15 e 16. Quando não encontrada nenhuma alteração nestes locais, então os outros 15 éxons também precisarão ser estudados. A pesquisa desta mutação é amplamente disseminada e disponível.

O gene *RET* codifica um receptor de membrana plasmática, chamado RET, com 1.100 aminoácidos, que tem atividade de tirosinoquinase. Os primeiros 10 éxons codificam o domínio extracelular, o éxon 11 codifica o domínio transmembrana, e os 10 últimos éxons codificam os dois domínios intracelulares.

Quando conectado aos seus ligantes, o receptor RET é ativado, causando dimerização dos domínios extracelulares e, com isso, permitindo a fosforilação dos domínios intracelulares, o que ativa a via das proteinoquinases ativadas por mitógenos (MAPK), amplificando vias sinalizadoras de proliferação celular e mitose. O gene *RET* é expresso principalmente em células derivadas da crista neural, como as células C da tireoide, as enterocromafins das adrenais, as paratireoidianas e os plexos de inervação autônoma do intestino.

A mutação do gene *RET* pode causar aumento da homodimerização dos domínios extracelulares da proteína RET (o que geralmente ocorre na NEM-2A) ou cursar com ativação do domínio intracelular com atividade de tirosinoquinase da proteína RET (que geralmente ocorre na NEM-2B e no CMT-F).

Quando há mutação ativadora desse gene, essa dimerização dos receptores acontece mesmo na ausência do ligante, de modo que há uma hiperativação dessa proteína, que

tem ação pró-oncogênica. Ocorre uma primeira mutação germinativa, e uma segunda mutação adquirida em nível tecidual. Alguns indivíduos podem apresentar deleção do alelo *RET* normal ou duplicação do cromossomo 10 mutado.

Muitos carcinomas papilíferos de tireoide podem ocorrer por um rearranjo somático (adquirido, não hereditário) do gene *RET* com o *PTC*, chamado *RET-PTC*, no qual o gene *RET* é transportado para um local onde seu promotor é hiperexpresso. Esta é uma das causas genéticas do carcinoma papilífero de tireoide.

O diagnóstico da NEM-2, ao contrário da NEM-1, é genético, e não baseado apena em critérios clínicos. O diagnóstico é estabelecido por meio do estudo genético com extração de ácido desoxirribonucleico (DNA) de sangue periférico, e confirmação da mutação germinativa do gene *RET*. Não adianta estudar o tecido tumoral, pois este pode ter a mutação somática, o que não indica que também sofreu mutação germinativa. Por isso, os estudos genéticos precisam ser feitos em células periféricas sadias.

Indicação de teste genético em busca de mutações no RET

Diante da suspeita clínica de mutação no gene *RET*, o estudo genético se faz muito importante, não apenas para a diferenciação entre os casos de CMT esporádicos dos familiares, indicando rastreio dos familiares em primeiro grau, nos casos dentro da família, mas também porque a própria história natural do CMT e de outros possíveis acometimentos sistêmicos associados à mutação podem variar, conforme o tipo de mutação, que pode ser mais ou menos agressiva. Ou seja, diferentemente da NEM-1, na NEM-2 ocorre sim correlação entre o genótipo e o fenótipo.

As indicações para o estudo do gene *RET* são:

- Todo paciente com CMT: 20 a 25% dos pacientes com CMT e 7% dos aparentemen esporádicos apresentarão mutação positiva no gene *RET*, especialmente os mais jovens e com doença multifocal
- Paciente com hiperplasia de células C da tireoide: se a análise genética for positiva para mutação no gene *RET*, indica lesão pré-maligna e, portanto, tratamento cirúrgico com tireoidectomia total.

Hiperplasia de células C é uma lesão pré-maligna em paciente com mutação no gene *RET* positiva, com indicação de tireoidectomia total nessa condição. Caso

contrário (ou seja, na ausência da mutação), este achado não tem potencial maligno e o paciente deve ser apenas seguido clinicamente, sem tireoidectomia.

- Qualquer feocromocitoma adrenal, principalmente se for benigno e bilateral: 25% d feocromocitomas aparentemente esporádicos têm causa genética
- Crianças com doença de Hirschsprung: deve-se pesquisar mutação no gene *RET*, éxo 10, pois 20% das crianças com megacólon congênito têm essa mutação
- Suspeita clínica de NEM-2
- Familiar em primeiro grau de paciente portador de NEM-2.

Eventualmente, podem ocorrer casos de pacientes negativos para a mutação do *RET*, mas com quadro clínico e história familiar muito sugestiva de NEM-2. Nesses casos, o rastreio dos acometimentos deve ser feito em todos os familiares de risco, com avaliação de USG cervical, calcitonina basal e estimulada, dosagem de cálcio e PTH catecolaminas e metanefrinas, pelo menos a cada 1 a 3 anos até os 50 anos de idade ou até 20 anos após a idade de aparecimento mais tardio de algum dos acometimentos nos indivíduos dessa família, pois se considera nestes casos que possa estar havendo a transmissão de alguma mutação ainda não identificada.

Sugestões de leitura

Cherenko M et al. Mild hypercalcitoninaemia and sporadic thyroid disease. *British Journal of Surgery*. 2010;97:684-90.

Doyle P et al. Potency and tolerance of calcitonin stimulation with high-dose calcium versus pentagastrin in norma adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(8):2970-4.

Kloss RT et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2009;19(6):565-612.

Lakhani VT et al. The multiple endocrine neoplasia syndromes. *Ann. Rev. Med.* 2007;58:253-65.

Maia AL, Siqueira DR, Kulcsar MAV et al. Diagnóstico, tratamento e seguimento do carcinoma medular de tireoide recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2014;58(7):667-700.

Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams textbook of endocrinology*. 12. ed. Philadelphia: Saunders, 2011.

Plaza-Menacho I et al. Sorafenib functions to potently suppress RET tyrosine kinase activity by direct enzymati inhibition and promoting RET lysosomal degradation independent of proteasomal targeting. *J Biol Chem*. 2007;282(40):29230-40.

Thosani S et al. The characterization of pheochromocytoma and its impact on overall survival in multiple endocrine neoplasia type 2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11):E1813-9.

Wells SA et al. Multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma: an update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(8):3149-64.

Seção

7

Obesidade

- Patrícia Sales
- Melina Pinto
- Larissa Pereira Marcon

73

Ganho de Peso

Introdução

Para explicar o ganho de peso excessivo de um indivíduo, é necessário que haja um balanço energético positivo, ou seja, o indivíduo consome mais calorias do que gasta ao longo de um determinado período. Na prática, no entanto, a explicação não é tão simples como parece. Algumas pessoas são mais propensas a ganhar peso do que outras, ainda que submetidas a um mesmo tipo de dieta e com o mesmo nível de atividade física. Sabe-se que o componente genético é muito importante no que diz respeito ao risco aumentado ou diminuído de um indivíduo apresentar obesidade ao longo da vida. Isto ocorre porque há muitos genes relacionados não só à tendência de maior ou menor ingesta alimentar – por exemplo, genes que aumentam a fome, reduzem a saciedade (sensação de bem-estar e falta de fome entre os períodos de uma refeição e outra, fazendo com que a pessoa consiga aguardar até o momento da próxima refeição sem sentir muita fome) ou reduzem a saciação (sensação de bem-estar e de suficiência da alimentação que ocorre logo após o término de uma refeição, evitando que se coma mais que o necessário naquela refeição) –, mas também importantes na determinação do gasto energético basal, da maior ou menor capacidade do indivíduo em armazenar energia na forma de gordura (lipogênese), em quebrar o excesso de gordura e liberá-la para a circulação (lipólise), e na capacidade de oxidação do excesso de gordura corporal (betaoxidação de gorduras).

Para surgir a obesidade, é necessário haver um conjunto de elementos desfavoráveis:

- Aumento das calorias ingeridas
- Redução das calorias gastas
- Maior tendência ao estoque de gordura (lipogênese)

- Menor tendência à quebra da gordura (lipólise) e à sua betaoxidação.

Aumento das calorias ingeridas

O organismo humano dispõe de mecanismos reguladores do estoque energético, na tentativa de aumentar a ingesta alimentar em situações de falta de energia e de reduzir a ingesta alimentar em situações de excesso de energia. Há mecanismos centrais e periféricos para essa regulação da ingesta alimentar, e esses mecanismos estão explicados com maior detalhamento no Capítulo 75 – Regulação da Ingestão Alimentar.

Se cada indivíduo respeitasse seus mecanismos de regulação do apetite, comendo somente quando tivesse fome, e não se alimentando nos momentos em que está se sentindo satisfeito, talvez a obesidade não fosse um problema tão epidêmico atualmente. No entanto, o ser humano aprendeu com o passar do tempo a fazer uso da alimentação como um método para obtenção de prazer, de recompensa, de sensações agradáveis, de alívio de tristeza ou de ansiedade. Isto é, passou a atribuir ao alimento uma função que primariamente não era dele. Sabe-se que a ingestão de alimentos palatáveis, ricos em açúcar e gordura, é capaz de ativar a liberação de opioides endógenos, endocanabinoides, serotonina e dopamina, que se ligam a receptores hipotalâmicos causando efeito reforçador da alimentação. Assim, o alimento deixou de ter a sua função meramente nutritiva, para ter vários outros tipos de funções: sociais, psiquiátricas, recreativas etc. O ser humano passou a ignorar seus mecanismos de regulação do apetite, que foram desenvolvidos e aprimorados ao longo de tantos anos para manutenção de uma adequada homeostase energética, e passou a consumir alimentos exageradamente para suprir uma série de demandas hedônicas e não energéticas.

Dessa maneira, rompe-se o mecanismo fisiológico de regulação da homeostase energética, com o consumo de calorias de maneira exagerada, independentemente da necessidade energética do organismo.

Além disso, sabe-se que pode ocorrer uma disfunção hipotalâmica secundária em pessoas com alimentação muito gordurosa. A presença de ácidos graxos livres (AGL) em excesso na corrente sanguínea e de citocinas inflamatórias secretadas pelo tecido adiposo, principalmente visceral, é capaz de prejudicar a sinalização da via anorexigênica hipotalâmica, comprometendo a saciedade. É um estado inflamatório

hipotalâmico, que impede a resposta adequada aos estímulos de saciação e saciedade (p. ex., sinalização da insulina e leptina). Alimentos ricos em açúcar e gordura, que são consumidos em proporção crescente principalmente no mundo ocidental, estão entre os principais tipos de alimentos que contribuem para essa disfunção hipotalâmica.

A seguir estão descritos os motivos pelos quais a alimentação gordurosa desencadeia uma resistência hipotalâmica à ação anorexigênica da insulina e leptina:

- A dieta hiperlipídica induz o aparecimento de um ambiente inflamatório sistêmico, com aumento de citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), que ativam uma série de genes hipotalâmicos. Entre eles, estão os genes codificadores de enzimas com função de serina quinases, como o Jun N-terminal quinase (JNK) e o gene inibidor do fator nuclear de transcrição *kappa* B (NF-κB) O resultado da ativação destes genes é a fosforilação em resíduos de serina em diversos locais dentro da célula, incluindo os receptores de insulina e leptina. A fosforilação em resíduos de serina desses receptores compromete a sinalização pós-receptor que, nesses casos, está relacionado com a via anorexigênica hipotalâmica. Para o correto funcionamento do receptor, é necessário que a fosforilação dos receptores de insulina e leptina ocorra em resíduos de tirosina, e não nos resíduos de serina
- O receptor de insulina é do tipo tirosina quinase enquanto o de leptina pertence à classe dos chamados receptores de citocinas. Quando esses receptores de citocinas são ativados em excesso, induzem a expressão do gene de uma proteína chamada supressor da sinalização de citocina 3 (SOCS3). A SOCS3 atua como ur bloqueador dos sinais produzidos pelos receptores de citocinas. Isto é, pessoas com níveis muito elevados de insulina e leptina circulantes induzem a maior expressão da SOCS3, e, desse modo, ocorre a inativação dos receptores de citocinas e de insulina, reduzindo o sinal desses hormônios (cria-se um estado de resistência a insulina e leptina)
- A SOCS3 degrada proteínas citoplasmáticas importantes para a sinalização da leptir e da insulina, como os substratos 1 e 2 do receptor de insulina (IRS1 e 2), reduzindo a magnitude do sinal produzido
- Outra enzima induzida pelo ambiente inflamatório é a proteína tirosina fosfatase 1B (PTP1B). A ativação da PTP1B promove a retirada de fósforos dos resíduos d

tirosina da parte intracelular do receptor de insulina e leptina que haviam sido adequadamente fosforilados. Esse mecanismo resulta em resistência à ação desses hormônios.

Existem também doenças raras nas quais ocorre algum tipo de mutação nas vias de controle da ingesta alimentar. Estas são causas de obesidade monogênica e todas as alterações conhecidas, até o momento, são causadas por algum tipo de mutação na via anorexigênica. O tema obesidade monogênica é abordado no Capítulo 76 – Causas Genéticas de Obesidade.

Redução das calorias gastas

Da mesma maneira que o organismo humano tem um sistema de regulação do apetite e, portanto, da ingesta alimentar, também dispõe de um sistema de regulação do gasto energético, sempre tentando manter um balanço energético, ou seja, aumentar o gasto em situações em que há grande fonte energética disponível e reduzir o gasto quando a fonte energética é escassa.

Com o aumento de peso, o gasto energético aumenta, e com a redução de peso, o gasto energético diminui. O corpo humano sempre trabalha na tendência de manter a harmonia e a estabilidade, evitando grandes flutuações em pequenos espaços de tempo. Por esse motivo, pessoas obesas têm um gasto energético basal maior que o das magras, enquanto as pessoas alimentadas gastam mais energia por meio da termogênese alimentar do que aquelas em jejum.

Alguns outros fatores são também importantes para a determinação do gasto energético de repouso, que corresponde a aproximadamente 70% do gasto energético total diário e, portanto, é o fator mais importante para determinar o gasto energético total. A genética, nesse contexto, constitui um elemento fundamental, uma vez que há genes associados a maior ou menor gasto energético de repouso. Outros fatores, como sexo, idade, adequação dos hormônios tireoidianos, atividade do sistema nervoso simpático e quantidade de massa muscular, que é o principal tecido responsável pela taxa metabólica basal, são fatores também muito importantes para a determinação desse gasto energético.

Existem polimorfismos de genes associados a maior ou menor densidade de

receptores adrenérgicos no tecido adiposo e muscular, e estes podem ser um dos componentes associados não apenas a maior ou menor taxa metabólica basal, mas também a maior ou menor resposta aos medicamentos catecolaminérgicos.

A realização de atividade física é capaz de aumentar o gasto energético diário em até 30 a 40%, dependendo da sua intensidade e frequência. Além disso, sabe-se que uma atividade aeróbica de moderada intensidade é capaz de aumentar a taxa metabólica de repouso por até 48 h após a atividade física realizada. No entanto, atualmente predomina a tendência das pessoas reduzirem a quantidade de esforço e atividade física realizada tanto no trabalho quanto nas atividades de lazer, e este sim é um fator de grande importância para a maior prevalência da obesidade.

Maior tendência ao estoque de gordura (lipogênese)

A gordura contida nos alimentos deve passar por um complexo processo até a sua completa metabolização no organismo. Havendo a ingestão de gordura, esta é digerida e absorvida na forma de quilomícrons (QM) que aumentam na corrente sanguínea. Uma vez na circulação, os quilomícrons são metabolizados pela lipoproteína lipase (LPL), que libera AGL na circulação, para serem oxidados ou armazenados nos tecidos adiposo e muscular.

Algumas pessoas têm maior capacidade de utilizar os AGL como fonte de energia para o funcionamento das células como fonte de adenosina trifosfato (ATP). Outras pessoas são mais propensas a utilizar carboidratos e proteínas como fonte de energia e, nesse caso, tendem a armazenar os AGL dentro dos adipócitos na forma de triglicérides, compondo um estoque energético. Por meio da calorimetria indireta, pode-se diferenciar indivíduos com maior propensão a oxidar gorduras ou carboidratos, dependendo do valor do coeficiente respiratório encontrado no exame (ver Capítulo 81 – Avaliação do Gasto Energético Basal).

A propriedade de armazenar AGL circulantes dentro dos adipócitos na forma de triglicerídios é chamada de lipogênese. Há pessoas com maior predisposição à lipogênese, assim como algumas situações a favorecem. Por exemplo, a insulina é um hormônio que estimula a lipogênese, de modo que em estados pós-prandiais, quando há um pico de insulina, ocorre um estímulo para estocar a gordura ingerida. Outro hormônio que também estimula a lipogênese é o cortisol, induzindo a deposição de

gordura preferencialmente no tronco. Já a testosterona, o hormônio de crescimento e as catecolaminas são hormônios que inibem a lipogênese, favorecendo a manutenção dos AGL na circulação, para que sejam oxidados em vez de armazenados pelo tecido adiposo.

Dessa maneira, a tendência individual, associada a estímulos externos favorecedores da lipogênese, é fator importante para o desenvolvimento da obesidade.

Menor tendência à quebra de gordura (lipólise) e à sua betaoxidação

A lipólise, por sua vez, é uma reação química inversa à lipogênese, na qual os triglicerídios estocados nos adipócitos são degradados em AGL pela enzima lipase hormônio-sensível, sendo então liberados na circulação para serem utilizados como fonte energética. Caso não sejam utilizados, esses AGL são esterificados na forma de triglicerídios nos adipócitos ou em tecidos periféricos, principalmente no fígado e nos músculos.

Algumas pessoas têm maior tendência à betaoxidação de gorduras como forma de adquirir energia (ATP), de modo a utilizar preferencialmente AGL como fonte energética, o que constitui um fator protetor contra a obesidade. Em certas situações clínicas, como na resistência à insulina, ocorre maior lipólise, uma vez que se ativa a enzima lipase hormônio-sensível, que naturalmente é inibida pela ação da insulina. No entanto, a resistência à insulina dificulta a betaoxidação de gorduras. Dessa maneira, o paciente resistente à insulina fica com muitos AGL circulantes, mas sem conseguir oxidá-los adequadamente. Quando a quantidade de AGL circulantes é grande e supera a capacidade de oxidação, o excesso irá para o fígado, onde será utilizado para síntese de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) ou ainda, sofrerá depósito ectópico em fígado e músculos, causando lipotoxicidade e agravando a resistência à insulina.

Já o indivíduo que se alimenta de grande quantidade de carboidratos irá utilizá-los preferencialmente como fonte energética, uma vez que a capacidade de armazenar carboidratos estocados na forma de glicogênio é muito limitada, algo em torno de 500 a 1.000 g de glicogênio no corpo todo. Portanto, o excesso de carboidratos servirá de substrato para a lipogênese e, nesses casos, há prejuízo da lipólise e da betaoxidação

de gorduras e maior dificuldade em perder peso.

Considerações finais

Percebe-se que o ganho de peso de um indivíduo resulta de diversos fatores. De modo dominante, verifica-se que a dieta é o principal fator que leva à obesidade. Portanto, um maior consumo calórico, seja por inadequado mecanismo regulador de apetite, ou porque o indivíduo está burlando esse mecanismo de fome/saciedade e ingerindo alimentos independentemente do seu apetite (buscando efeitos hedônicos e prazerosos dos alimentos e não apenas sua função nutricional), associado a menor gasto energético (por fatores intrínsecos individuais somados a fatores ambientais modificáveis) e ao fato de o indivíduo ser mais propenso à lipogênese e menos à lipólise e à betaoxidação de gorduras, são os principais fatores que explicam o ganho de peso na maior parte da população. Assim, para um adequado tratamento da obesidade, é necessário entender melhor um pouco mais sobre sua fisiopatologia, conceitos, causas, consequências e tratamentos disponíveis.

Sugestões de leitura

Golay A, Bobbioni E. The role of dietary fat in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1997;21(suppl. 3):S2-11.

Jéquier E, Tappy L. Regulation of body weight in humans. *Physiol Rev.* 1999;79(2):451-80.

Korner J, Leibel RL. To eat or not to eat-how the gut talks to the brain. *N Engl J Med.* 2003;349(10):926-8.

Melmed S. Obesity. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams textbook of endocrinology.* 12.ed. Philadelphia: Saunders, 2011.

Prentice AM, Black AE, Cowars WA, Davies HL, Goldberg GR, Murgatroyd PR et al. High levels of ener expenditure in obese women. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986;292(6526):983-7.

74

Biologia do Tecido Adiposo

Funções do tecido adiposo

O tecido adiposo é um órgão do corpo humano com diversas funções conhecidas e metabolicamente muito ativo. Mecanicamente, fornece uma proteção aos ossos e aos órgãos internos, além de servir como uma capa térmica protetora contra a perda de calor para o ambiente. Metabolicamente, funciona como um tampão para depósito do excesso de energia consumida e de ácidos graxos livres (AGL) circulantes, que são acumulados sob a forma de triglicerídios dentro dos adipócitos. Sabe-se que o tecido adiposo é o principal local do nosso organismo para estoque de energia. O ser humano é capaz de armazenar 300 vezes mais calorias sob a forma de gordura do que de carboidratos, uma vez que o estoque de glicogênio do organismo varia geralmente entre 500 e 1.000 g, enquanto o de gordura pode ultrapassar 50 kg. Além disso, sabe-se atualmente que o tecido adiposo é um grande órgão endócrino, pois produz uma infinidade de hormônios e proteínas de importância sistêmica.

O tecido adiposo pode ser dividido em dois tipos principais funcionalmente bastante diferentes: o branco, composto por adipócitos subcutâneos e viscerais, e o marrom. Estudos recentes mostram também a presença de um intermediário entre estes dois, o chamado tecido adiposo bege. Apenas cerca de um terço do tecido adiposo é efetivamente composto por adipócitos, sendo sua maior parte formada por macrófagos, células estromais, monócitos e fibroblastos.

Tecido adiposo branco

O tecido adiposo branco é o principal armazenador de energia do organismo, sob a forma de triglicerídios, que ficam estocados dentro de grandes inclusões lipídicas uniloculares, preenchendo o citoplasma de cada adipócito. Estas inclusões lipídicas não são encapsuladas, mas circunscritas por uma proteína importante chamada

perilipina. Na presença de nutrientes alimentares, ocorre um pico de insulina, que ativa a ação da enzima endotelial lipoproteína lipase (LPL), a qual, por sua vez, tem a função de metabolizar quilomícrons e lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) extraindo moléculas de gordura sob a forma de AGL, que serão incorporados às inclusões lipídicas dos adipócitos brancos (lipogênese).

Por outro lado, em situações de privação energética, jejum ou em situações de ativação adrenérgica com necessidade de oferta de energia para a periferia, ocorre ativação da enzima lipase hormônio-sensível, presente nos adipócitos, e fosforilação da perilipina, possibilitando que a lipase hormônio-sensível entre em contato com as gotículas de triglicerídios e possa hidrolisá-los em AGL e glicerol, liberando-os para a circulação. Este processo é denominado lipólise e sofre regulação de diversos hormônios, sendo ativado por catecolaminas e inibido pela insulina. Alguns estímulos, como o cortisol, podem ser lipolíticos em um determinado local, por exemplo membros e gordura subcutânea, e lipogênicos em outro local, como o tronco e a gordura visceral.

Em situações de balanço energético positivo e acúmulo de gordura, pode haver aumento do depósito de triglicerídios dentro de cada adipócito já formado, como consequência da lipogênese, causando hipertrofia (aumento de tamanho da célula) do adipócito, bem como pode ocorrer a formação de adipócitos novos (adipogênese), resultando em hiperplasia (aumento no número de células) dos adipócitos. Sugere-se que a hiperplasia de adipócitos é metabolicamente melhor que a hipertrofia dos mesmos, pois adipócitos pequenos têm maior capacidade de tamponar os AGL e são mais sensíveis à insulina, enquanto os adipócitos grandes são mais resistentes à insulina e tamponam menos os AGL, causando maior depósito ectópico de triglicerídios que não conseguem ser tamponados no tecido adiposo. Existe uma predisposição genética para a maior tendência do indivíduo à hipertrofia ou à hiperplasia de adipócitos diante de um quadro de balanço energético positivo, e isto pode estar relacionado com a maior ou menor probabilidade de desenvolver resistência à insulina e síndrome metabólica.

Em contrapartida, em situações de privação energética e consumo dos estoques de energia, ocorre inicialmente um “esvaziamento” dos adipócitos, que vão reduzindo o seu tamanho, até sofrerem apoptose. Geralmente, a gordura visceral é rapidamente mais mobilizada que a gordura subcutânea nessas situações, por ser um tecido muito mais lipolítico.

O tecido adiposo branco subcutâneo é constituído pelos adipócitos que se depositam principalmente nos membros, externamente à camada muscular do organismo, embora esteja presente também na região do tronco. Os adipócitos do tecido subcutâneo são caracteristicamente pequenos, com alta taxa proliferativa (fazem muito mais hiperplasia do que hipertrofia) e muito sensíveis à insulina, sendo, portanto, mais propensos à ativação da lipogênese e da adipogênese. Esse tipo de tecido é o principal produtor de leptina, um hormônio que sinaliza para o corpo como está o estoque energético. Ou seja, quanto maior a quantidade de tecido adiposo subcutâneo, maior o nível sérico de leptina. Além disso, o tecido adiposo branco produz também muitas citocinas inflamatórias – interleucinas (IL)-1, 6, 8, 10, fator de necrose tumoral (TNF-alfa), TGF-beta, interferona gama (IFN-γ), proteína C reativa – e adipocinas como a adiponectina. Esta última, por sua vez, é produzida em quantidade inversamente proporcional à de tecido adiposo, uma vez que sua síntese é inibida por IL-6 e TNF-alfa, os quais são intensamente produzidos por esse tipo de tecido. A adiponectina tem função protetora dos pontos de vista metabólico e cardiovascular.

Já o tecido adiposo branco visceral é formado pelos adipócitos situados no tronco, abaixo da camada muscular, entremeados aos órgãos, em íntimo contato com o fígado, o intestino e os órgãos abdominais. Esses adipócitos viscerais são maiores e muito resistentes à insulina e, consequentemente, vivem em estado de lipólise, liberando AGL para a circulação portal. Raramente se encontram em estado de lipogênese, tamponando os AGL circulantes; pelo contrário, são uma fonte produtora de AGL, os quais seguem diretamente para o fígado. Parte dessa resistência à insulina exacerbada presente no tecido adiposo visceral pode ser explicada pela riqueza em receptores de glicocorticoides e abundante concentração da enzima 11-beta-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1, que converte cortisona em cortisol. Desse modo, é um tecido localmente submetido a grande concentração de cortisol, que é um hormônio contrarregulatório à insulina.

O tecido adiposo visceral é extremamente ativo, pois produz grande quantidade de hormônios, como visfatina, leptina (em menor quantidade do que o adiposo subcutâneo), adiponectina (em quantidade inversamente proporcional à de tecido adiposo visceral), angiotensinogênio (cujo principal local de produção é o fígado, mas também é produzido pelo tecido adiposo, principalmente em casos de obesidade),

inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1) – proteína produzida pelo tecido adiposo que favorece trombogênese e aterosclerose – e citocinas inflamatórias, como IL-6, TNF-alfa, IL-1, IFN-γ, TGF-beta, entre outras. Cerca de um terço da secreção d IL-6 do organismo é feito pelo tecido adiposo. Sabe-se que essas citocinas inflamatórias estimulam o fígado a produzir proteínas de fase aguda, como fibrinogênio, proteína C reativa e ferritina, e o resultado final é um estado de inflamação crônica. Esta inflamação promove dano endotelial, perda de vasodilatação, aterosclerose, resistência à insulina, entre outros itens que vão se somando ao quadro clínico da síndrome metabólica. Por isso, o tecido adiposo visceral é comprovadamente o mais perigoso do ponto de vista metabólico e o mais relacionado com o risco cardiovascular e as doenças metabólicas.

Tecido adiposo marrom

O tecido adiposo marrom tem um papel muito importante na produção de calor, manutenção da temperatura corporal e da taxa metabólica basal. Trata-se de um tecido formado por adipócitos pequenos, que têm em seu interior várias gotículas de gordura separadas, multiloculares, e muitas mitocôndrias muito bem desenvolvidas, ricas em proteína UCP1 (proteína desacopladora 1), que é uma proteína específica desse tecido cuja função é desviar as fontes de energia celulares que chegam à cadeia transportadora de elétrons para a produção de calor e aquecimento celular em vez de serem utilizadas para a produção de adenosina trifosfato (ATP). Na espécie humana, o tecido adiposo marrom geralmente se localiza nas regiões interescapular, cervical e supraclavicular. É altamente inervado e responsivo ao sistema nervoso simpático, aumentando a produção de calor e, portanto, a taxa metabólica basal em situações de estímulo adrenérgico, frio e em resposta ao estímulo tireoidiano por ação de tri-iodotironina (T3). Portanto, todas essas situações podem desencadear aumento da termogênese, com incremento da taxa metabólica basal e negativação do balanço energético.

Sabe-se que, com o envelhecimento, ocorre redução da densidade de tecido adiposo marrom, de modo que, por muitos anos, acreditava-se que este fosse um tecido exclusivo das crianças, desaparecendo na vida adulta. No entanto, sabe-se hoje que esse tecido está presente nos adultos, embora em menor quantidade. Algumas situações, como naqueles pacientes que vivem sob um estímulo adrenérgico constante, pode haver maior quantidade de tecido adiposo marrom que o normal, por exemplo em indivíduos

com feocromocitoma ou paraganglioma. Isso pode justificar a perda de peso vista nesses pacientes. Além disso, pessoas com maior densidade de tecido adiposo marrom podem ter melhor resposta ao uso de medicações catecolaminérgicas, uma vez que esses fármacos estimulam maior gasto energético basal via ativação dos adipócitos marrons.

Tecido adiposo bege

Estudos mostram que as células de tecido adiposo branco, sob estímulos adrenérgicos, com baixas temperaturas ou com determinadas substâncias, como a irisina (produzida pelo tecido muscular após a atividade física), são capazes de se diferenciar em células com comportamento muito parecido com as do tecido adiposo marrom. O estoque de gordura intracelular vai deixando de ser unilocular e vai se tornando multilocular, passam-se a ativar genes de conversão de energia em calor, como o gene da UCP-1, entre outras mudanças que tornam esse tecido muito parecido com o tecido adiposo marrom. Inicialmente, pensava-se que havia uma conversão de um tipo de tecido em outro e vice-versa, conforme o tipo de estímulo recebido. No entanto, ao se perceber que as origens celulares do tecido adiposo marrom e branco são totalmente diferentes, caracterizou-se então este tipo de tecido adiposo branco que se "diferenciou" em um tecido com função primordialmente termogênica, como um terceiro tipo de tecido adiposo, denominado tecido adiposo bege.

Conclusão

Conclui-se, portanto, que o tecido adiposo é, na verdade, um grande órgão endócrino, metabolicamente ativo, capaz de produzir diversos hormônios e citocinas que regulam o metabolismo energético das células. Além disso, é composto por diferentes tipos de adipócitos: brancos subcutâneos, brancos viscerais, marrons e beges, cada um com suas funções, peculiaridades e importância fundamental no metabolismo energético do corpo humano.

Sugestões de leitura

Cypess AM, Lehman S. et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans.*N Engl J Med* 2009; 360:1509-17.

Melmed S. Obesity. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams textbook of endocrinology*. 12.ed. Philadelphia: Saunders, 2011.

Nedergaard J et al. Three years with adult human brown adipose tissue. *Ann N Y Acad Sci.* 2010.

Park A, Kim WK, Bae KH. Distinction of white, beige and brown adipocytes derived from mesenchymal stem cells. *World Journal of Stem Cells*. 2014; 6(1):33-42.

Townsend KL et al. Brown adipose tissue recent insights into development, metabolic function and therapeutic potential. *Adipocyte.* 2012;1(1):13-24.

Wu J, Bostrom P. Sparks LM. et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell.* 2012;150:366-76.

75

Regulação da Ingestão Alimentar

Introdução

O sistema nervoso central (SNC) tem, dentre diversas outras, a função de tentar adequar a ingestão alimentar do indivíduo às suas necessidades calóricas daquele momento. Ou seja, promover a fome nos momentos em que o organismo precisa de energia e induzir a saciedade nos momentos em que já está repleto de energia.

Muitas vezes, o ser humano é capaz de burlar esse sistema, pois pode se alimentar mesmo sem sentir fome, apenas pelo prazer (recompensa positiva) ou utilizar o alimento para promover o alívio de ansiedade, tensão, depressão ou qualquer outro sentimento.

Seja qual for o motivo, a questão é que o organismo humano dispõe de uma complexa rede de comunicação dentro do SNC e entre o SNC e a periferia, que serve para o indivíduo tentar adequar ao máximo a ingestão calórica às suas reais necessidades.

Para tentar determinar como deve estar o apetite do indivíduo em cada momento, o cérebro utiliza informações que vêm da periferia (estômago, intestino, tecido adiposo, fígado, pâncreas, sangue etc.), as quais indicam como está o nível de energia do organismo. O cérebro também utiliza informações provenientes dos centros cerebrais corticais, como visão, olfato, paladar, memória e sistema de recompensa. Todos esses estímulos são integrados no hipotálamo, que é o centro regulador, onde os diversos fatores são somados e contabilizados para definir como ficará o estado de fome daquele indivíduo, de modo a manter a homeostase energética.

Os principais sinalizadores do nível de energia do organismo são: leptina, adiponectina, resistina, visfatina, interleucina-6 (IL-6), insulina, amilina, polipeptídio pancreático, enterostatina, grelina, obestatina, peptídio semelhante ao glucagon 1 (GLP-

1), colecistoquinina (CCK), peptídio YY (PYY), oxintomodulina (OXM), ApoA4 bombesina.

Sinalização central do apetite

Para que qualquer estímulo possa sinalizar diretamente ao SNC alguma informação a respeito da homeostase energética do organismo, é necessário que ele tenha acesso direto ao *núcleo arqueado do hipotálamo*, local onde tudo tem início. Esta é uma região onde há enfraquecimento da barreira hematencefálica, sendo o principal local de recepção e integração dos sinais neurais e hormonais associados ao controle do apetite.

No núcleo arqueado do hipotálamo, temos receptores para uma diversidade de hormônios e neurotransmissores, como leptina, insulina, grelina, serotonina, dopamina, norepinefrina, epinefrina, ácido gama-aminobutírico (GABA), glutamato etc. Diversos nutrientes, dentre eles glicose, aminoácidos e ácidos graxos livres (AGL), também podem sinalizar diretamente para esse núcleo.

Dentro do núcleo arqueado do hipotálamo situam-se os neurônios de primeira ordem, ou seja, aqueles que vão receber o primeiro estímulo, e vão encaminhá-lo adiante, fazendo sinapse com outro grupo de neurônios, chamados de neurônios de segunda ordem, situados em outro local.

Há dois tipos principais de neurônios de primeira ordem: os produtores de pró-opiomelanocortina (POMC) e transcrito regulado pela cocaína e anfetamina (CART), e os produtores de neuropeptídio Y (NPY) e peptídio relacionado com o Agouti (AgRP). Os primeiros são os responsáveis por ativar a via anorexigênica, enquanto os segundos, a via orexigênica. Em estados de jejum e privação de energia, ocorre a ativação dos neurônios produtores de NPY/AgRP. Já nos estados pós-prandiais e de riqueza de estoque energético, ocorre ativação dos neurônios produtores de POMC/CART.

Dentro do núcleo arqueado, dependendo de qual seja o estímulo recebido pelo neurônio, se de fome ou de saciedade, uma mensagem é enviada ao neurônio de segunda ordem, que pode se situar dentro do núcleo paraventricular do hipotálamo, o qual pertence ao núcleo medial, bem ao lado do terceiro ventrículo cerebral; ou enviada ao núcleo lateral do hipotálamo. Os estímulos orexigênicos (de fome) ativam os neurônios de segunda ordem do núcleo lateral, e os anorexigênicos (de saciedade) ativam os

neurônios do núcleo paraventricular (medial).

Quando a *via anorexigênica* é estimulada, ocorre primariamente a ativação dos neurônios do núcleo arqueado produtores de POMC, que, uma vez liberada, é metabolizada e produz: o hormônio liberador de corticotrofina (CRH) que culminará em aumento posterior do ACTH e então do cortisol; as betaendorfinas, que se ligam em receptores opioides do hipotálamo e causam uma sensação prazerosa, provocando certo reforço positivo após a ingestão do alimento; e o hormônio estimulador de melanócito alfa (alfa-MSH).

Dentro do núcleo paraventricular do hipotálamo, região para onde se dirige o estímulo anorexigênico dos neurônios produtores de POMC, existem neurônios de segunda ordem que expressam os *receptores de melanocortina 3 e 4* (MC3R e MC4R) os quais são receptores da molécula de alfa-MSH, um dos derivados de POMC. Um vez ativados, os receptores MC3R e MC4R são capazes então de finalmente causar a sensação de *saciedade* no indivíduo. Mutações desses receptores ou de alguma etapa antecedente à sua ativação impedem que o indivíduo sinta saciedade e, portanto, ocorre um estado de hiperfagia e obesidade mórbida de difícil tratamento. Além disso, os neurônios do núcleo paraventricular do hipotálamo são capazes de sintetizar e liberar hormônios catabólicos, como o CRH (derivado de POMC), a ocitocina e o hormônio liberador de tireotrofina (TRH), que aumentarão a termogênese e o gasto metabólico do organismo nos estados pós-alimentares.

Finalmente, quando a via POMC/CART é ativada, envia uma alça curta inibitória para a via NPY/AgRP (Figura 75.1).

Contrariamente, quando a *via orexigênica* é ativada, os neurônios de primeira ordem do núcleo arqueado do hipotálamo produtores de *NPY/AgRP* enviarão impulso para ativar os neurônios de segunda ordem do *núcleo lateral* do hipotálamo, que por sua vez secretarão *orexinas A e B* (substâncias que estimulam a fome) e o hormônio concentrador de melanina (MCH), o qual também estimula a fome, reduz o metabolismo e a termogênese. Ocorre ainda a ativação de uma via inibitória de alça curta para a via anorexigênica POMC/CART (Figura 75.2).

Sabe-se que muitos outros estímulos, além dos hormonais sinalizadores do estoque energético do organismo (descritos anteriormente), são capazes também de estimular o núcleo arqueado do hipotálamo, em sua via orexigênica ou anorexigênica. Assim,

estímulos corticais, como visão, audição, olfato, paladar e textura, também podem ativar alguma dessas vias. Nutrientes como glicose, aminoácidos e AGL também interferem nessa ativação. Quando há deficiência de nutrientes, ocorre um aumento da relação adenosina monofosfato (AMP)/adenosina trifosfato (ATP) dentro das células hipotalâmicas, e isso desencadeia a ativação da via NPY/AgRH. Já quando a oferta de nutrientes aumenta, a relação AMP/ATP diminui, ativando a via POMC/CART.

Sinalização periférica do apetite

Os sinalizadores periféricos do apetite enviam seu estímulo por meio de inervação autonômica, ou seja, ativam neurônios do sistema nervoso periférico autônomo, que podem ser simpáticos ou parassimpáticos, os quais, por sua vez, farão sua primeira sinapse nos gânglios autônomos e a segunda no núcleo do trato solitário, situado na região bulbar do tronco encefálico.

Os nervos autônomos do sistema parassimpático fazem a primeira sinapse em gânglios autônomos que se situam bem próximos aos órgãos de origem. A partir de então, seguem-se os neurônios de segunda ordem, que vão se unir posteriormente para formar o nervo vago, que representa o maior nervo autônomo do organismo e que, por sua vez, faz sinapse com os neurônios de terceira ordem no núcleo do trato solitário.

Já os neurônios autônomos do sistema simpático vão fazer sua primeira sinapse em gânglios autônomos situados próximos à parte superior da medula, chamados de gânglios cervicais superiores. Então se seguem os neurônios de segunda ordem para a segunda sinapse no núcleo do trato solitário.

Alguns sinais periféricos também são capazes de fazer sinalização direta com o SNC, atuando como hormônios, caso haja receptores hipotalâmicos para esses sinalizadores.

A seguir, é apresentada uma breve explicação sobre um pouco dos principais sinalizadores periféricos do apetite.

Sinalizadores do estoque periférico de gordura

■ Leptina

A leptina é um hormônio produzido pelo tecido adiposo, principalmente o subcutâneo, sob codificação do gene ob (gene ativado nos adipócitos). Também é produzida por outros órgãos, embora em menor quantidade. Sua concentração no sangue é maior nos períodos pós-prandiais e também quando é maior a quantidade de tecido adiposo do indivíduo. Portanto, é maior em mulheres do que em homens, maior em obesos, e é reduzida em situações de anorexia ou privação energética. Dessa maneira, representa o estoque de gordura de todo o organismo, sendo o principal sinalizador periférico de adiposidade responsável por ajudar o hipotálamo a regular os estoques energéticos corporais.

Tem a capacidade de sinalizar diretamente ao hipotálamo, pois há receptores para leptina dentro do núcleo arqueado do hipotálamo, e de forma indireta via tronco encefálico, uma vez que também há receptores de leptina no núcleo do trato solitário, que o estoque de energia já é suficiente e que, portanto, se pode inibir o mecanismo da fome e ativar um maior gasto energético basal. Em situações de privação energética, os níveis de leptina diminuem, como uma forma de estimular o apetite, reduzir o gasto energético e proteger o organismo da desnutrição. A leptina tem ainda outros efeitos secundários, como o estímulo à lipólise, inibição ao acúmulo de triglicerídios dentro do fígado e dos músculos, protegendo contra a esteatose hepática, ativação da proteinoquinase ativada por AMP (AMPK), oxidação de AGL, inibição da secreção de insulina pelo pâncreas, além de aumentar a sensibilidade à insulina. A leptina age no hipotálamo aumentando a atividade do sistema nervoso simpático via receptor MC4R, o que, por sua vez, pode aumentar um pouco o gasto energético basal e a termogênese.

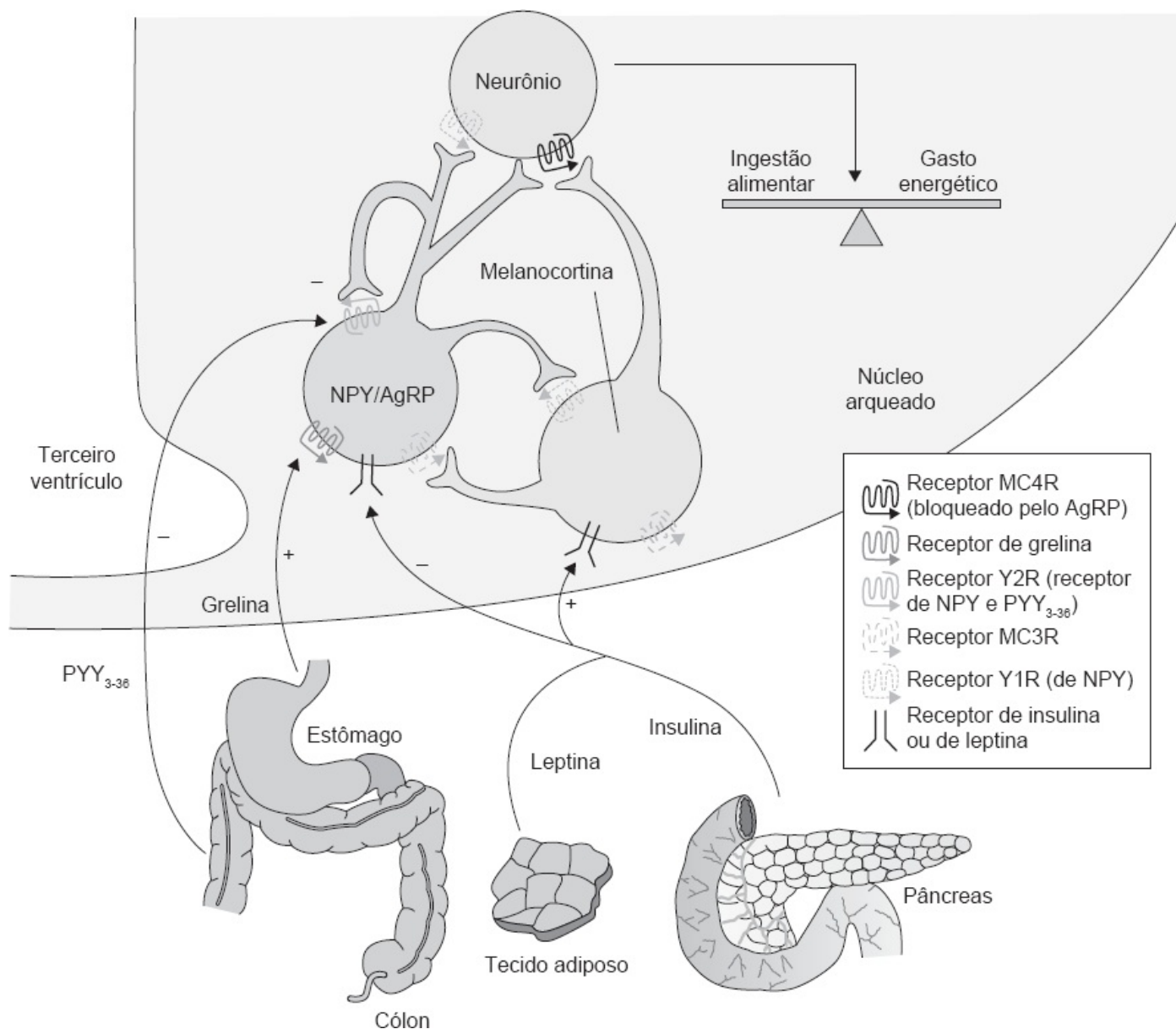



Figura 75.1 Vias de regulação do apetite. Adaptada de Schwartz e Morton, 2002.

O receptor de leptina OB-R é codificado pelo gene db, amplamente expresso no hipotálamo. Trata-se de um receptor semelhante aos receptores membros da família das citocinas, que agem via dimerização e ativação do sistema JAK/STAT (janus quinase/transdutor de sinal e ativador da transcrição), com fosforilação de proteínas citoplasmáticas que inibirão ou ativarão a transcrição de determinados genes dentro daquela célula.

Uma vez ativado, o receptor de leptina estimulará maior expressão da via POMC e

menor expressão da via AgRP, causando redução da ingestão alimentar e maior gasto energético, possibilitando a perda de peso. É, portanto, um hormônio anorexigênico. Além disso, a ativação do receptor OB-R estimula a síntese das proteínas SOCS3 (supressor da sinalização de citocina 3) e PTP1B (proteína tirosina fosfatase 1B), que bloqueiam a sinalização do receptor de leptina. Ou seja, a própria ativação do receptor da leptina produz proteínas que, por sua vez, inibirão a ativação do mesmo receptor, provocando quadros de resistência à leptina em situações de obesidade com hiperleptinemia crônica. Além disso, a hiperleptinemia crônica leva à saturação no transporte da leptina pela barreira hematencefálica, contribuindo ainda mais para os quadros de resistência à leptina. Pessoas com excesso endógeno ou exógeno de corticoides também desenvolvem quadros de resistência à leptina, cursando com aumento da fome e redução da saciedade.

■ Adiponectina

A adiponectina é um hormônio produzido exclusivamente pelo tecido adiposo, mas, ao contrário da leptina, suas concentrações são inversamente proporcionais à quantidade de tecido adiposo, especialmente o visceral. Isso porque as citocinas inflamatórias, principalmente o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e a IL-6, cuja quantidade no tecido adiposo será maior quanto maior for a camada desse tecido, inibem diretamente a produção de adiponectina. Além disso, sua produção ocorre principalmente pelos adipócitos pequenos e sadios (adipócitos que são mais sensíveis à insulina), sendo pouco produzida pelos adipócitos viscerais, que geralmente são grandes e disfuncionais. Quanto menor a inflamação sistêmica, maior a produção de adiponectina. Portanto, quanto mais acentuada for a obesidade, menor será a concentração de adiponectina.

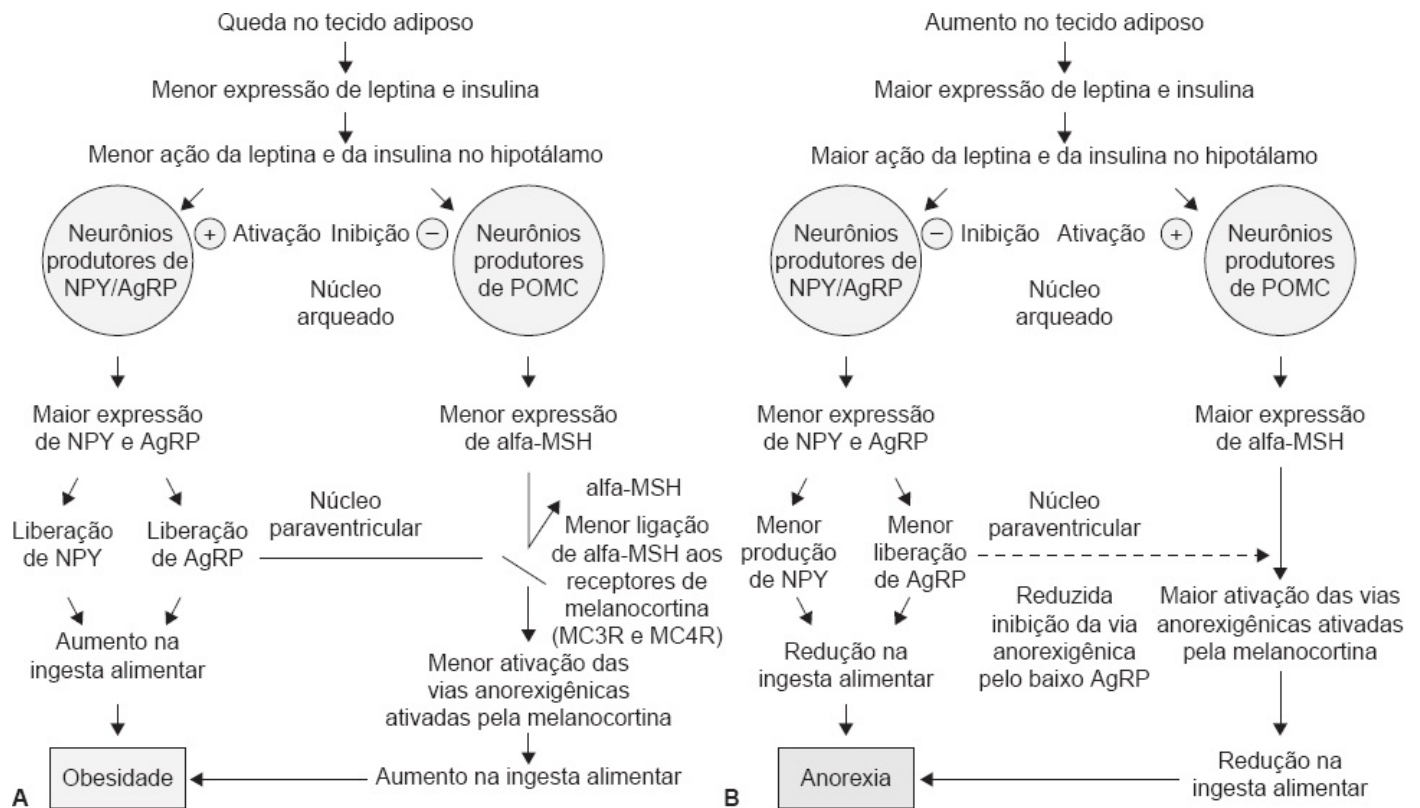



Figura 75.1 Regulação central do apetite. Adaptada de Schwartz *et al*., 2000.

É um hormônio produzido pelos adipócitos com propriedades sensibilizadoras da ação da insulina, efeitos anti-inflamatórios e antiaterogênicos. Tem uma função metabólica protetora, pois reduz a resistência à insulina, estimula o metabolismo da glicose, melhora o perfil lipídico, reduz os triglicerídios, aumenta a esterificação e a oxidação de AGL, inibe a adesão de monócitos nos vasos sanguíneos bem como a proliferação e transformação de macrófagos, a migração de células musculares lisas, reduz o TNF-alfa, aumenta a produção de óxido nítrico e a vasodilatação e atenua o estresse oxidativo, exercendo, portanto, um efeito antiaterogênico. Na deficiência de adiponectina, ocorre espessamento da camada íntima das artérias. Seus níveis estão reduzidos na resistência à insulina, na síndrome metabólica e na doença coronariana. Normalmente os níveis são menores em homens em relação às mulheres. Seus níveis aumentam em situações de restrição alimentar e com a perda de peso. Outros estímulos, como GH (hormônio do crescimento), IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina 1), catecolaminas e glitazonas, também estimulam a adiponectina, enquanto os andrógenos a inibem.

Em estudos experimentais, a infusão de adiponectina parece aumentar o gasto

energético e, desse modo, reduzir a massa gorda, mas ainda não é certo se há ou não alguma modificação direta no apetite.

Resistina

A resistina é uma proteína sintetizada pelos macrófagos e pelas células inflamatórias humanas, produzida pelo tecido adiposo branco em roedores. Está aumentada na obesidade, nas dietas hiperlipídicas, estando associada à resistência a insulina, diabetes, ambiente inflamatório e síndrome metabólica. A infusão de resistina aumenta a glicemia e piora o perfil metabólico, de modo que a infusão de anticorpos antirresistina melhora todos esses parâmetros. A resistina reduz após dietas hipocalóricas, perda de peso e modificações do estilo de vida.

Visfatina

A visfatina é uma proteína produzida pelo tecido adiposo visceral, cujos níveis séricos são diretamente proporcionais à quantidade de tecido adiposo visceral, obesidade, diabetes e síndrome metabólica. Atua de formas endócrina e parácrina dentro do tecido adiposo visceral.

No entanto, paradoxalmente, aparentemente sua ação no organismo é protetora. Ela se liga ao receptor de insulina e tem uma ação idêntica à da insulina, de aumentar a captação de glicose, a lipogênese, a síntese de ácidos graxos, a expressão de adiponectina e de PPAR alfa e gama, que são moléculas que aumentam a sensibilidade periférica à insulina, e reduzir a síntese hepática de glicose e a glicemia plasmática. Não se sabe se existe algum outro receptor específico para a visfatina ou se ela age apenas no receptor de insulina. Ela também tem a ação de estimular as colônias de células pré-B [é a mesma molécula *pre-B-cel colony enhancing factor 1* (PBEF)].

Algumas substâncias, que agem aumentando a sensibilidade à insulina no organismo, o fazem por meio do incremento da visfatina, e algumas substâncias que aumentam a resistência à insulina, o fazem pela redução da visfatina.

Esta é uma molécula nova, pouco conhecida e bastante estudada atualmente, principalmente visando ao melhor entendimento dessa ação, a princípio paradoxal.

Interleucina-6

A IL-6 é uma citocina produzida por várias células do organismo, mas cerca de um

terço de toda a IL-6 circulante no plasma é produzido pelos adipócitos, principalmente os viscerais, por isso ela está aumentada na obesidade e na resistência à insulina.

Faz parte de um conjunto de citocinas inflamatórias que causam aumento da resistência à insulina e dos níveis de glicemia, triglicerídios e hiperlipidemia, inibição da oxidação de AGL, associada também ao aumento de proteína C reativa e de outras proteínas de fase aguda da inflamação. Suprime a expressão de adiponectina e dos receptores de insulina, além de inibir a lipoproteína lipase. Neste aspecto, teria alguma ação protetora contra a obesidade (teria um papel de limitar o ganho de peso adicional em obesos). No entanto, ainda há dados inconsistentes quanto ao seu real papel na homeostase energética. Seus níveis se reduzem com o emagrecimento e as dietas pobres em gordura.

Sinalizadores pancreáticos

■ Insulina

A insulina é produzida pelo pâncreas em situação pós-prandial. Age diretamente em receptores hipotalâmicos, sinalizando que chegou alimento no organismo e que o indivíduo pode parar de comer. Atua estimulando a expressão da POMC e inibindo a expressão do NPY, tendo assim uma ação anorexigênica na ausência de hipoglicemia, e estimuladora de maior gasto energético.

Sua produção ocorre principalmente nos períodos pós-prandiais, mas seus níveis também estão diretamente correlacionados com a quantidade de massa gorda, sendo um sinalizador ao organismo da quantidade de gordura visceral. Assim, exerce ainda um papel semelhante ao da leptina de mostrar ao hipotálamo um pouco do estoque de adiposidade no organismo, mas também tem uma função de controle imediato da fome, uma vez que sua produção varia bastante entre os períodos de jejum ou pós-prandiais.

Na obesidade e em outras situações de resistência à insulina, essa sinalização pode ser prejudicada, e o indivíduo apresenta deficiência na sensação de saciedade, que deveria ser promovida pela insulina, o que causa maior consumo de alimentos e um ciclo vicioso, culminando em mais obesidade, mais resistência à ação da insulina e mais ganho de peso.

Amilina

A amilina é um peptídio produzido pelo pâncreas endócrino, cossecretada com a insulina nos estados pós-prandiais. Tem as funções de suprimir o apetite, retardar o esvaziamento gástrico, diminuir a secreção ácida e inibir a secreção de glucagon.

Age tanto por sinalização central hipotalâmica quanto na via de sinalização periférica, pela aferência pelos sistemas nervosos autônomos simpático e parassimpático, representados pelo nervo vago e demais nervos simpáticos autônomos, que fazem sinapse no núcleo do trato solitário, e de lá enviam outros neurônios que irão se conectar com o hipotálamo, sinalizando sobre como está a homeostase energética.

Atualmente, já existe no mercado internacional um análogo sintético da amilina, chamado pramlintide. A administração é feita por via subcutânea para ajudar na perda de peso em pacientes diabéticos e obesos.

Enterostatina

A enterostatina é produzida pelo pâncreas exócrino após uma refeição gordurosa e causa efeito supressor do apetite evidenciado, até o momento, apenas em estudos experimentais com ratos.

Polipeptídio pancreático

O polipeptídio pancreático (PP) é secretado pelas células PP das ilhotas pancreáticas após a ingestão alimentar. Portanto, seus níveis aumentam no período pós-prandial e reduzem no jejum. Encontra-se elevado em obesos e baixo em indivíduos anoréxicos.

O polipeptídio pancreático não atravessa a barreira hematencefálica. Age no hipotálamo via sinalização indireta pelo nervo vago, que faz conexão na área postrema, posteriormente no núcleo do trato solitário, e então o impulso chega até o hipotálamo, onde inibirá a expressão do ácido ribonucleico (RNA) do NPY, de modo a bloquear a via orexigênica. Assim, reduz a ingestão alimentar e aumenta o gasto energético, além de reduzir a grelina e retardar o esvaziamento gástrico.

Sinalizadores gástricos

Grelina

A grelina é um hormônio produzido pelo fundo gástrico, quando o estômago está vazio. Portanto, exerce a função de sinalizar ao hipotálamo a ausência de comida, estimulando a sensação de fome. No momento da chegada do alimento ao fundo gástrico e havendo distensão do estômago, a produção da grelina é suprimida. Vale a pena ressaltar que este é o único hormônio periférico com função de aumentar o apetite.

A grelina está envolvida também no início e no número de refeições, de modo que ela aumenta imediatamente antes do momento em que o indivíduo opta por iniciar uma refeição.

Com o emagrecimento e em estados de privação energética ocorre aumento de grelina. Na obesidade, seus níveis geralmente são baixos. A exceção a essa regra é o quadro da síndrome de Prader-Willi, em que, apesar da obesidade, observam-se níveis elevados de grelina. Indivíduos magros geralmente têm valores de grelina mais altos que os obesos, no entanto, sua queda no período pós-prandial é bem mais eficiente nos magros que a observada em indivíduos obesos. Mulheres com anorexia nervosa apresentam níveis séricos de grelina muito elevados, o que ajuda até a diferenciar entre quadros de anorexia nervosa e de magreza constitucional.

A grelina atua diretamente pela corrente sanguínea no hipotálamo e indiretamente por meio do nervo vago. O impulso atinge o núcleo do trato solitário e depois o núcleo arqueado, onde ativa a transcrição de AgRP e NPY (da via orexigênica), além de inibir a transcrição da POMC (via anorexigênica). Parece atuar também em vias dopaminérgicas associadas ao comportamento do apetite.

Alguns tipos de cirurgia bariátrica envolvem a retirada do fundo gástrico com vistas a reduzir a produção de grelina, e assim otimizar a perda de apetite e de peso.

Obestatina

O obestatina é um peptídio produzido no estômago, causado pela clivagem da pré-pró-grelina, no entanto tem ações opostas à da grelina, uma vez que inibe a ingestão de alimentos, reduz a motilidade intestinal, estimulando, portanto, a perda de peso.

Seus valores estão reduzidos em períodos de jejum, e se elevam em situações pós-prandiais.

Sinalizadores intestinais

Peptídio semelhante ao glucagon 1

O GLP-1 é produzido pelas células L do íleo e do cólon diante da chegada de alimentos nessa porção do intestino. Portanto, seu nível sérico é baixo no jejum e se eleva no período pós-prandial. Obesos e diabéticos apresentam valores reduzidos de GLP-1 quando comparados aos indivíduos-controle, e esse valor volta a subir após a perda de peso.

O GLP-1 exerce diversas funções, como: redução do esvaziamento gástrico supressão do glucagon e estímulo para liberação de insulina na vigência de hiperglicemia. Em ratos, o GLP-1 demonstrou ter a capacidade de estimular a proliferação de células beta pancreáticas. Apesar de haver receptores hipotalâmicos para GLP-1 no núcleo arqueado e de o GLP-1 poder atuar à distância, ativando diretamente a via POMC e inibindo a via NPY, entende-se atualmente que a sua principal via de sinalização é a parácrina pelo nervo vago, uma vez que esse nervo também dispõe de receptores para GLP-1 para promover a sinalização de chegada de alimentos até o núcleo do trato solitário, que, por sua vez, enviará estímulos para os centros cerebrais superiores. Isto porque se sabe que a meia-vida do GLP-1 endógeno é de apenas 5 min, pois sofre clivagem pela enzima sérica DPP4 (dipeptidil peptidase 4) e, portanto, é provável que a sinalização periférica seja fisiologicamente mais importante que a central, já que este hormônio não permanece na corrente sanguínea por muito tempo.

Após a cirurgia bariátrica, ocorre grande elevação dos níveis séricos de GLP-1 sendo esta uma das explicações fisiopatológicas da redução do apetite e da perda acentuada de peso que ocorrem com esse tipo de cirurgia, além de explicar em parte a melhora tão acentuada do diabetes que já se observa nos primeiros dias de pós-operatório, antes mesmo que o paciente tenha perdido algum peso.

Peptídio YY

O PYY é produzido pelas células L intestinais, presentes principalmente no cólon e no reto, a partir da chegada de alimentos gordurosos nessa porção do intestino. Seu nível sérico é baixo em jejum, e aumenta nos estados pós-prandiais, atingindo o pico de sua concentração cerca de 2 h após a alimentação. Sabe-se que os obesos apresentam níveis séricos muito baixos de PYY, o que é, portanto, inversamente proporcional ao

índice de massa corporal (IMC).

Esse hormônio age pela ligação aos receptores Y2 no nervo vago, que vão ativar o núcleo do trato solitário, induzindo a chegada do estímulo até o núcleo arqueado do hipotálamo. Neste local, promovem a inibição da expressão do NPY (via orexigênica). Esse efeito supressor do apetite se perde em casos de vagotomia.

O PYY exerce também os efeitos de retardar o esvaziamento gástrico, reduzir grelina e atrasar as secreções digestivas pancreática e gástrica. Promove inibição do apetite, perda de peso e melhora do controle glicêmico.

Após a cirurgia bariátrica com derivação em Y-Roux, ocorre a chegada mais rápida e mais abundante de alimentos ao cólon, aumentando de modo significativo os níveis séricos de PYY, e este é um dos mecanismos fisiopatológicos para explicar a grande perda de peso, o aumento da saciedade e a melhora do controle glicêmico que ocorrem após essa cirurgia.

Colecistoquinina

A CCK é produzida também pelas células L do trato gastrintestinal, principalmente duodeno e jejuno, diante da chegada de gordura e proteína nessa porção do intestino. Encontra-se em valor reduzido no jejum e se eleva no período pós-prandial, e a sua concentração começa a aumentar cerca de 15 min após o início da refeição.

Atua estimulando a secreção de enzimas digestivas pancreáticas e a secreção biliar, inibindo o esvaziamento gástrico e o apetite diretamente via ação hipotalâmica e indiretamente pelo nervo vago.

Oxintomodulina

A OXM é secretada pelas células L intestinais do íleo e do cólon. É um dos derivados da clivagem da molécula de pré-pró-glucagon, juntamente com o GLP-1. Aumenta após a chegada de alimentos no intestino, da mesma maneira que o GLP-1 e o PYY. Atua sobre o mesmo receptor do GLP-1, mas com afinidade bem menor, também clivado pela DPP4. Age por meio do nervo vago ativando a via anorexigênica, reduzindo a ingestão alimentar e elevando o gasto energético em até 10%. Causa redução de grelina e tem efeitos incretínico e protetor sobre as células beta. Ainda não é utilizada farmacologicamente como medicamento promotor de emagrecimento, por serem

necessárias três injeções subcutâneas ao dia, mas pesquisas estão sendo feitas na tentativa de se encontrar análogos de longa ação da oxintomodulina.

Considerações finais

Concluindo, viu-se nesse capítulo a complexidade do mecanismo de regulação do apetite, que conta com componentes no SNC e com sinais periféricos provenientes de diferentes partes do trato gastrintestinal, além do pâncreas. O adequado entendimento desses mecanismos possibilita melhor compreensão do processo de ganho de peso, além da possibilidade de desenvolvimento de intervenções terapêuticas futuras que possam combater a obesidade.

Sugestões de leitura

Faulconbridge LF, Hayes MR. Regulation of energy balance and body weight by the brain: A distributed system prone to disruption. *Psychiatr Clin N Am.* 2011;34:733-45.

Melmed S. Obesity. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams textbook of endocrinology*. 12.ed. Philadelphia: Saunders, 2011.

Morton GJ, Cummings DE et al. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature.* 2006;443.

Perry B, Wang Y. Appetite regulation and weight control: the role of gut hormones. *Nutrition and Diabetes.* 2012;1-7.

Schwartz MW, Morton GJ. Keeping hunger at bay. Nature. 2002;418:595-7.

Schwartz MW, Woods SC, Porte Jr. D, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. Nature 2000;404:661-71.

Woods SC, D Alessio DA. Central control of body weight and appetite. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(11):S37-550.

76

Causas Genéticas de Obesidade

Introdução

A obesidade vem se tornando um problema cada vez mais epidêmico em todo o mundo. Dados da Vigitel de 2015 mostram que no Brasil há cerca de 52,5% de sobrepeso e 17,9% de obesidade, enquanto em países como os EUA essas taxas já chegam a valores como 65 e 35% respectivamente, sendo a média mundial um pouco mais baixa que a brasileira: 23% de sobrepeso e 9% de obesidade.

Embora, na maioria das vezes, os casos de obesidade se devam a fatores externos, como alimentação hipercalórica e sedentarismo, sabe-se que um item fundamental que contribui para o ganho de peso é a história familiar. Indivíduos diferentes mostram tendências distintas a engordar, mesmo quando expostos a um mesmo ambiente obesogênico. Exemplificando, o mesmo tipo de dieta hipercalórica pode engordar um indivíduo em maior ou menor intensidade, conforme a sua predisposição genética. Atualmente, sabe-se que cerca de 60 a 70% da diferença de peso entre os indivíduos pode ser explicada puramente pela genética (são mais de 600 lócus associados ao peso corporal), sendo os 30 a 40% restantes modulados pelo tipo de ambiente e estilo de vida do indivíduo.

Já foram identificados múltiplos genes associados a maior ou menor propensão ao ganho de peso. Alguns genes regulam a capacidade de formar tecido adiposo (lipogênese), outros regulam a capacidade de oxidar gorduras como fonte energética (betaoxidação de gorduras). Há genes associados à regulação da taxa metabólica basal, importantes para definir o gasto energético diário do indivíduo. Outros genes são relacionados com a densidade de receptores beta adrenérgicos, polimorfismos nas proteínas desacopladoras (UCP, proteínas que regulam a termogênese e o gasto energético), polimorfismos da lipoproteína lipase (LPL), da lipase hormônio-sensível, dos PPAR, entre outros. Todos esses são genes cujos polimorfismos podem aumentar o

risco de excesso de peso ao longo da vida. Fisiologicamente, o indivíduo herda de seus pais um conjunto de genes que, em associação, determinarão maior ou menor tendência ao ganho de peso.

Há, no entanto, algumas doenças mais raras, nas quais se herda uma mutação que, mesmo única, é responsável por um ganho de peso expressivo e desproporcional. Geralmente são mutações que afetam o controle hipotalâmico de fome e saciedade. Muitas vezes, podem cursar também com outras alterações no organismo, como malformações, defeitos metabólicos e alterações físicas ou psíquicas. Essas doenças, nas quais se adquire obesidade em decorrência de uma mutação isolada, são responsáveis pelos quadros de obesidade monogênica que, embora raros, devem ser pesquisados em determinados tipos de situação, como na obesidade grave iniciada antes dos 6 meses de vida.

Existem atualmente apenas dez mutações conhecidas causadoras de obesidade monogênica. Todas afetam a via anorexigênica de sinalização do estoque energético corporal. Há, também, mais de cem síndromes genéticas descritas nas quais a obesidade participa como um dos componentes do quadro clínico. Em seguida, serão descritas as principais.

Causas conhecidas de obesidade monogênica

■ Mutação do gene da leptina

Trata-se de uma mutação extremamente rara em humanos, herdada de maneira autossômica recessiva, havendo poucos relatos a respeito na literatura. Casos em heterozigotos podem apresentar quadros clínicos intermediários.

A mutação do gene *ob*, que codifica a leptina, manifesta-se por obesidade grave iniciada na primeira infância, associado a hiperfagia intensa, reduzido gasto energético, baixa temperatura corporal, deficiências imunológicas, resistência à insulina e propensão ao diabetes melito tipo 2.

Além disso, sabe-se que a presença da leptina é muito importante para a síntese adequada de hormônios hipotalâmicos, como o hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), o hormônio do crescimento (GH) e o hormônio liberador de tireotrofina (TRH). Dessa maneira, os casos de deficiência de leptina descritos na literatura se

acompanham de hipogonadismo hipogonadotrófico (pela deficiência de GnRH), reduzida secreção de GH ao estímulo, apesar de estatura normal, e hipotireoidismo hipotalâmico. Já o eixo corticotrófico se encontra hiperativado, inclusive com quadro clínico de hipercortisolismo.

O diagnóstico é suspeitado pelo quadro clínico compatível associado a níveis muito baixos ou indosáveis de leptina em paciente obeso mórbido. Pode-se, ainda, fazer a confirmação por meio de estudo genético molecular do gene *ob*.

A importância de fazer o diagnóstico dessa mutação está na possibilidade de tratamento com a administração de leptina recombinante, que reverte completamente todo o quadro clínico descrito anteriormente. Trata-se, na verdade, da única forma de obesidade monogênica descrita até o momento para a qual se dispõe de tratamento específico.

Mutação do receptor da leptina

A mutação do gene que codifica o receptor de leptina (gene *db*) é também extremamente rara na espécie humana e produz um quadro clínico fenotípico idêntico ao quadro de deficiência de leptina. No entanto, neste caso a dosagem de leptina mostra níveis séricos muito elevados deste hormônio e o tratamento com uso de leptina recombinante não traz benefício algum, não havendo um tratamento específico para este tipo de obesidade monogênica.

Mutação da pró-opiomelanocortina

A mutação do gene codificador da POMC (pró-opiomelanocortina) traz deficiências em todos os hormônios derivados dessa molécula [melanotrofina ou MSH (hormônio estimulador do melanócito), hormônio adrenocorticotrófico ou corticotrofina (ACTH) betaendorfinas]. A deficiência do MSH causa prejuízo na ativação da via anorexigênica, com isso aumentando a fome e induzindo hiperfagia, além de defeitos de pigmentação da pele e cabelos, já que o MSH é um hormônio importante também para a pigmentação. Por haver deficiência de ACTH, existe um quadro de insuficiência adrenal associado. Já a deficiência de betaendorfinas não parece trazer nenhum prejuízo adicional.

Dessa maneira, a mutação da POMC causa um quadro de obesidade mórbida de início na infância, com hiperfagia importante em indivíduos com déficit de pigmentação

ou ruivos, associados ao quadro de insuficiência adrenal. O diagnóstico é suspeitado pelo quadro clínico e confirmado por estudo genético, e também não há tratamento específico para esse tipo de obesidade monogênica.

Mutação de MC4R

Entre as mutações conhecidas atualmente causadoras de obesidade monogênica, a mutação do receptor de alfa-MSH (chamado receptor MC4R) é a mais prevalente Trata-se de uma doença de herança autossômica dominante, que cursa com quadros de obesidade grave desde a infância, e progride rapidamente para quadros de obesidade mórbida. O indivíduo tem comprometimento da via anorexigênica, cursando, portanto, com quadro clínico de hiperfagia intensa. Associa-se também a uma redução modesta da taxa metabólica basal, visto que o alfa-MSH é também um hormônio ativador do metabolismo.

Mutação de MC3R

É outro receptor para o alfa-MSH. Nos casos descritos de mutação nesse receptor, o quadro clínico é idêntico ao da mutação do MC4R, sendo o diagnóstico diferencial realizado apenas pelo estudo molecular.

Causas raras de obesidade monogênica

- Mutação do gene SIM1, que codifica uma proteína participante da via de sinalização do alfa-MSH
- Mutação do gene do fator neurotrófico derivado do cérebro (BNDF), capaz de ativar via da leptina
- Mutação do gene do receptor de BNDF (TRKB)
- Mutação do gene da enzima carboxipeptidase, importante na clivagem dos neurotransmissores
- Mutação do gene Tub
- Mutação da pró-convertase 1 (PC1), enzima que metaboliza a POMC nos seu hormônios derivados
- Mutação de FTO, gene associado à massa gorda e obesidade
- Mutação do PPAR gama.

Síndromes genéticas associadas à obesidade mórbida

■ Síndrome de Prader-Willi

É a síndrome genética mais comum entre aquelas associadas à obesidade. É causada pela deleção da região do cromossomo 15 (q11-13) e herdada do pai de forma autossômica dominante. Quando a mesma mutação é herdada da mãe, por ser uma região que sofre *imprinting* genômico (silenciamento de um alelo), a manifestação clínica é completamente diferente, não causa obesidade, e se chama de síndrome de Angelmann.

A síndrome de Prader-Willi inicia-se com um quadro de hipotonia muscular em idade muito precoce. Já durante o período da gestação, a mãe pode perceber que a quantidade de movimentos fetais é reduzida. Após o parto, tem-se uma criança hipotônica, com pouca movimentação, choro fraco e grande dificuldade de sucção e amamentação. Talvez por esse motivo, a criança é magra e até perde peso nos primeiros meses até 2 anos de vida. Há atraso de desenvolvimento neuropsicomotor, associado a criptorquidia e micropênis, em alguns casos.

A partir de aproximadamente 2 anos de idade, surge um quadro de apetite voraz e insaciável, com desenvolvimento de obesidade progressiva e incontrolável. A criança demonstra irritabilidade que só cede ao se alimentar. Geralmente, o quadro é acompanhado ainda de outras alterações comportamentais, retardo mental, agressividade, crises de raiva, autoagressão com lesões de pele, escoriações etc.

Ocorrem ainda hipogonadismo hipogonadotrófico com retardo puberal e deficiência de GH levando a baixa estatura, mãos e pés pequenos, fáscies típica: dolicocefalia, estreitamento do diâmetro bifrontal, fendas palpebrais inclinadas para cima, lábio superior fino e comissura labial voltada para baixo.

O diagnóstico definitivo é feito por meio de estudo genético com o teste de metilação.

A mortalidade nessa síndrome é precoce e associada às complicações metabólicas da obesidade mórbida, como doenças cardiovasculares, aterosclerose precoce, ou síndrome da hipoventilação, muito comum nessas crianças.

■ Síndrome de Bardet-Biedl

Pode ser causada por mais de 14 tipos diferentes de mutação. Deve ser considerada em toda criança com quadro de obesidade truncal e dificuldade visual progressiva.

Causa um quadro clínico caracterizado por obesidade central, distrofia retiniana, polidactilia, disfunção renal, hipogonadismo hipogonadotrófico em meninos, com criptorquidia e hipospadia, malformações geniturinárias em meninas, dificuldades de aprendizado, retardo mental, ataxia e incoordenação motora, alterações ecocardiográficas, malformações cardíacas, hepatopatia podendo progredir para hipertensão portal e cirrose. O peso ao nascimento é normal, mas se eleva muito já no primeiro ano de vida, com quadro de obesidade progressiva. Ainda não se sabe exatamente qual é a etiologia da obesidade nesta síndrome.

A distrofia retiniana é o achado principal, presente em todos os casos. Inicia-se com quadro de cegueira noturna entre 4 e 9 anos de idade. Perde-se a visão central inicialmente, e depois a visão periférica, e a cegueira acomete esses pacientes por volta dos 15 aos 16 anos.

Síndrome de Alström

É uma doença autossômica recessiva, causada pela mutação no cromossomo 2p13 e que se caracteriza por degeneração retiniana, obesidade, surdez neurossensorial (70% já apresenta surdez na primeira década de vida) e diabetes melito tipo 2 entre a 2ª e a 3ª década de vida. Pode ainda cursar com miocardiopatia dilatada e insuficiência renal, que é a principal causa de mortalidade nesses pacientes. Assemelha-se um pouco à síndrome de Bardet-Biedl, exceto pela ausência de retardo mental, polidactilia e hipogonadismo. O peso ao nascimento é normal, mas ocorre grande ganho de peso no primeiro ano de vida, e assim progressivamente.

Considerações finais

As mutações descritas neste capítulo são causas raras de obesidade. No entanto, é fundamental que o endocrinologista tenha conhecimento desses diferentes fenótipos para que possa orientar adequadamente esses pacientes e seus familiares do ponto de vista de aconselhamento genético; possibilitar um adequado tratamento, quando disponível, ou mesmo o acompanhamento correto das comorbidades, a fim de minimizar seu impacto, aumentar a expectativa de vida desses pacientes; além de

encaminhá-los a grandes centros onde possam ser realizados estudos genéticos, de maneira que se possa, no futuro, ampliar o arsenal terapêutico de tratamento nessas situações.

Sugestões de leitura

Carvalho DF, Cercato C et al. Abordagem terapêutica da obesidade na síndrome de Prader-Willi. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51(6):913-9.

Crinó A, Greggio NA et al. Diagnosis and differential diagnosis of obesity in childhood. *Minerva Pediatr.* 2003;55(5)461-70.

Goldstone AP, Beales PL. Genetic obesity syndromes. *Front Horm Res.* 2008;36:37-60.

Hanel MR, Wevrick R. The role of genomic imprinting in human developmental disorders: lessons from Prader-Wil syndrome. *Clin Genet.* 2001;59(3):156-64.

Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY et al. Prader-Willi syndror consensus diagnostic criteria. *Pediatrics.* 1993;91(2):398-402.

Melmed S. Obesity. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams textbook of endocrinology.* 12.ed. Philadelphia: Saunders; 2011.

77

Avaliação Inicial do Paciente Obeso

Introdução

Na primeira consulta de um paciente obeso, muitos fatores devem ser levados em consideração tanto na história clínica como nos exames físico, laboratoriais e de imagem. Dependendo dos achados em cada um desses itens, o tratamento e as metas para esse paciente serão determinados.

História clínica

Início da obesidade/sobrepeso

É muito importante saber qual era o peso que a pessoa considerava o seu "peso bom" durante a vida, que idade tinha nessa época e quando começou a engordar. Pessoas que foram magras a vida toda e começaram a engordar há pouco tempo têm maior facilidade para emagrecer do que aquelas que a vida toda estavam acima do peso. O organismo tem uma "memória metabólica" do peso antigo, de modo que geralmente deve-se almejar um peso semelhante àquele que a pessoa tinha antes de sua fase de maior ganho de peso. Sendo assim, uma pessoa que a vida toda pesou 80 kg e atualmente pesa 120 kg dificilmente chegará aos 50 kg, mesmo com a dieta, e o "alvo" será atingir o melhor peso que ela já teve na vida adulta (80 kg, neste caso), mesmo que ainda seja um peso um tanto elevado para ela. É também interessante saber qual é e quando foi alcançado o peso máximo, além do peso e da altura atuais.

Fatores que desencadearam o ganho de peso

Geralmente há fatores desencadeantes do ganho de peso em cada indivíduo e é comum a pessoa conseguir relacionar o maior ganho de peso a alguma mudança em sua vida (gestação, separação, casamento, problemas no emprego ou familiares, medicamentos,

ansiedade por algum tipo de mudança que aconteceu na vida naquele período). Entender o fator desencadeante é importante até para entender qual mecanismo favoreceu o maior ganho de peso nesse paciente (ansiedade, tristeza, depressão, medicamentos ou condições de saúde, mudanças de hábitos alimentares por ter se casado, ou ter passado a morar com pessoas diferentes, ou ainda por ter mudado de emprego e modificado seus horários etc.). Deve-se tentar compreender quais são os estímulos desencadeantes de maior ingesta alimentar desse paciente.

Padrão alimentar

É extremamente importante entender qual é o tipo de padrão alimentar do paciente, ou seja, em quais momentos do dia ocorre o excesso, qual é o tipo de alimento consumido exageradamente, como é o padrão e o perfil da alimentação desse indivíduo. Deve-se avaliar os horários, tipos de alimentos, quantidades e comportamentos alimentares. Além disso, deve-se sempre perguntar sobre episódios de compulsão, métodos purgativos e o comer noturno e de madrugada. São exemplos de padrões alimentares:

Beliscador. Pessoa que consome pequenas porções várias vezes ao longo do dia. O tamanho das refeições não é tão grande, o que muitas vezes leva a pessoa a achar que não come tanto e que também não sente muita fome, mas muitas vezes ela não tem consciência de quantas calorias ingere ao longo do dia com tantos episódios de beliscos, que podem ser doces ou salgados, de qualquer natureza (pães, queijos, bolachas, balas, doces, pipoca, amendoim, castanhas, chocolates, enfim, qualquer tipo de alimento que é ingerido aos poucos ao longo do dia, nos períodos fora dos horários das refeições). Geralmente esses pacientes sempre guardam alimentos em bolsa, gavetas, carro. Passam o dia todo mastigando alguma coisa.

Hiperfágico prandial. Pessoa que geralmente não come fora de horário, mas à hora da refeição consome uma quantidade calórica muito importante. Os pratos são grandes e são ingeridas grandes quantidades e grandes volumes de uma só vez.

Síndrome do comer noturno (NES). Pessoa que ingere a maior parte das suas calorias no período da noite (> 50% das calorias totais do dia após as 19 h). Esse paciente não come muito durante o dia (muitas vezes tendo anorexia matinal), mas durante a noite exagera e acaba comendo mais do que no dia todo. Apesar disso, não se caracteriza um episódio compulsivo, não há misturas incomuns de alimentos, não há

perda do controle e nem execução de manobras purgativas posteriormente. O paciente costuma ter insônia e às vezes acorda à noite para comer, mas não é obrigatório que isto ocorra para ser caracterizado como NES. Esse padrão acontece por pelo menos 3 meses, sem episódios bulímicos e sem preencher critérios para transtorno da compulsão alimentar periódica (TCAP). Acompanha-se de leptina baixa, melatonina baixa e cortisol elevado.

Compulsão alimentar (*binge*). Acontece naquela pessoa que perde o controle sobre a quantidade de alimento que desejava ou que deveria ingerir naquele momento. Passa a consumir quantidades enormes, muitas vezes mais de milhares de calorias ao mesmo tempo, um alimento após o outro, às vezes consome até alimentos que não estão de acordo com a preferência de seu paladar. Faz-se uma mistura incomum de alimentos (doces com salgados, ou alimentos que não combinam), ou come-se alimentos pouco palatáveis ou que ainda não estavam preparados para serem consumidos, como arroz gelado ou pedaços de carne em geladeira. Esse exagero ocorre fora de um contexto ambiental propício (p. ex., não ocorre apenas em festas ou festividades, mas em dias comuns em casa). A pessoa come sem parar enquanto tiver comida à sua disposição ou até passar mal e não conseguir mais comer pela limitação física. Ela tem consciência de que aquilo tudo é um exagero e sabe que não se trata de fome, mas simplesmente existe um distúrbio químico, mais forte que ela, que não a deixa parar de comer, mesmo não estando mais faminta. Geralmente isto é acompanhado de arrependimento e vergonha após os episódios, que muitas vezes ocorrem de madrugada ou em momentos em que não há ninguém ao redor para presenciar o fato. Os episódios de compulsão podem ser seguidos de um comportamento purgativo ou não, e podem estar associados a outros tipos de comportamentos compulsivos, como compulsão por sexo, uso de substâncias, agressão, tricotilomania etc.

TCAP ou *binge eating disorder* (BED). Acomete 2 a 3% da população geral, 30% das pessoas que procuram perder peso e 50% dos casos de obesidade grave. O *Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais* (DSM-V) classifica como TCAP aquela pessoa que tem pelo menos um episódio compulsivo por semana há pelo menos 3 meses, com perda total do controle sobre sua própria alimentação e ingesta de grandes quantidades de alimentos em um período de < 2 h, até passar mal fisicamente, como descrito anteriormente. Esses pacientes chegam a consumir de 500 a 10.000 calorias de uma só vez. Geralmente comem mais rápido que o habitual, mesmo sem

fome, quase sempre sozinhos, por vergonha de que outras pessoas vejam a quantidade de alimentos que estão ingerindo. Comem até se sentirem desconfortavelmente "cheios". Não há comportamento purgativo ou compensatório após a *binge*, mas ocorre uma angústia acentuada com relação a esses episódios. É um comportamento semelhante ao da bulimia nervosa, mas sem a etapa purgativa. É um dos casos em que o uso de inibidor seletivo de recaptação de serotonina (ISRS) pode ajudar muito no tratamento da obesidade, além da psicoterapia cognitivo-comportamental. A primeira escolha medicamentosa é a fluoxetina 20 a 80 mg/dia. Também são muito eficazes: topiramato, sibutramina, orlistate e zonisamida. Geralmente a associação entre ISRS e topiramato demonstra ótimos resultados.

Bulimia. Ocorrem episódios de compulsão alimentar semelhantes aos descritos anteriormente, mas seguidos de algum tipo de comportamento purgativo, na tentativa de se livrar do excesso de calorias consumido no momento da crise compulsiva. Esse comportamento purgativo pode ser a indução de vômitos, o uso de laxantes ou diuréticos, a prática exagerada e extenuante de atividade física (5 a 6 h de exercício físico intenso) ou até jejum prolongado para compensar a crise compulsiva, por exemplo. Não é obrigatório que o método purgativo seja a indução de vômitos, mas qualquer atitude cujo objetivo seja "compensar" o excesso de calorias consumidas. Segundo o DSM-V, isto deve ocorrer pelo menos 1 vez/semana por um período de pelo menos 3 meses.

Padrão alimentar caótico. São aquelas pessoas sem qualquer tipo específico de padrão alimentar. Ora alimentam-se de forma hiperfágica, ora de forma beliscadora, às vezes passam longos períodos em jejum. Não se preocupam com os horários das refeições. Não têm nenhum tipo de organização ou de preocupação com a sua forma de alimentação, muitas vezes nem recordam o que comeram no dia anterior, demonstrando sua grande desatenção aos hábitos alimentares saudáveis.

Comportamento alimentar sofisticado. São aquelas pessoas que comem em horários regrados e muitas vezes até ingerem alimentos saudáveis, mas exageram nas calorias por elaborarem demasiadamente o seu prato, com excesso de alimentos, como azeite, castanhas, nozes, uvas-passas, molhos feitos com óleos ou à base de queijo ou creme de leite, sobremesas elaboradas, vinhos, licores, entradas antes da refeição principal etc. Geralmente são pessoas que gostam de cozinhar e apreciam um bom restaurante. Exageram, no entanto, nas calorias por rebuscarem demais o prato.

Alcoolismo. Muitas pessoas ingerem muito mais calorias na forma de álcool e bebidas alcoólicas do que na forma de alimentos. Nestes casos, deve-se também prestar atenção ao risco de deficiências nutricionais, mesmo que estejam acima do peso. Outros têm o costume de consumir exageradamente certos tipos de alimentos, em geral frituras e alimentos de alta densidade energética e baixa densidade nutritiva, quando ingerem bebidas, sendo estas um fator desencadeante da má alimentação.

Distorção da autoimagem

Deve-se avaliar a presença ou não de distorção da autoimagem corporal.

Tratamento

Avaliar quais são os tratamentos já realizados almejando a perda de peso, como dieta com nutricionista, programas de reeducação alimentar em grupo, *shakes* industrializados, medicamentos catecolaminérgicos, sibutramina, orlistate, antidepressivos, topiramato, liraglutide etc. Deve-se avaliar os tratamentos prévios, a resposta a cada tipo de tratamento, os efeitos colaterais e o motivo da interrupção. Um antecedente de boa resposta a uma medicação é uma boa indicação de que aquele mecanismo de ação é eficaz para determinado paciente e, portanto, pode ser repetido. Da mesma maneira que o histórico de falha ou de efeito colateral com algum tipo de fármaco já o torna um candidato especialmente mais fraco ao tratamento medicamentoso.

Atividade física. Deve-se avaliar nível, quantidade e tipo de atividade física realizada.

Histórico de obesidade na família. O histórico familiar informa a importância que o componente genético tem na obesidade de determinado paciente. É importante também o conhecimento dos antecedentes familiares de outras comorbidades associadas ao excesso de peso, como diabetes, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica (HAS), doença arterial coronariana, síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) etc.

Comorbidades. As comorbidades associadas à obesidade, seu nível de controle e tratamentos atuais, como hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, diabetes, artrose, SAOS, broncospasmo, doença coronariana, insuficiência cardíaca congestiva, doença

vascular periférica, varizes, refluxo gastroesofágico, esteatose hepática, colecistopatia, síndrome dos ovários policísticos (SOP), infertilidade, hipogonadismo, entre outras. Deve-se reforçar ao paciente de que o tratamento da obesidade pode causar grande melhora ou até a cura de muitas dessas comorbidades, além de evitar o aparecimento de outras.

Avaliação da presença ou não de sinais e sintomas de doença psiquiátrica

Depressão. Humor deprimido, tristeza desmotivada, redução do interesse ou prazer pelas atividades rotineiras, alteração do sono e apetite, limitação cognitiva, como dificuldade para leitura e para o aprendizado de novas informações, e desejos de morte. O tratamento é feito com ISRS.

Transtorno de ansiedade generalizada. Preocupação excessiva com fatos futuros que ainda nem ocorreram e podem até mesmo não ocorrer, causando um grande sofrimento, a ponto de provocar sintomas físicos como tremores, suores e parestesias. O tratamento é feito com ISRS.

Transtorno do pânico. Medo constante de morrer, de estar com alguma doença muito grave que ninguém descobre. O paciente visita vários médicos, faz vários exames e vai várias vezes ao pronto-socorro por sintomas físicos ansiosos, como palpitações, precordialgia e parestesias. Deve-se encaminhar para tratamento psiquiátrico.

Transtorno obsessivo-compulsivo. Ideias ou pensamentos repetitivos, incômodos e impróprios que a pessoa tem dificuldade de aliviar e acaba tendo algum tipo de comportamento repetitivo para aliviá-lo. Deve-se encaminhar o paciente para tratamento psiquiátrico. Normalmente, o indivíduo apresenta boa resposta com medicamentos como o topiramato.

Fobia social. Temor, vergonha, constrangimento exagerado de ser exposto em público ou de participar de situações em que pode ser avaliado ou julgado. Tratada com ISRS.

Fobia específica. Medo exagerado de algo específico.

Avaliação da presença de dependência química ao uso de álcool, substâncias ou algum medicamento

O paciente demonstra uso abusivo de alguma substância de maneira compulsiva, progressiva, com falta de controle sobre esse uso, apesar de saber o mal que este pode causar ao seu organismo, com presença de sintomas de abstinência, tentativas frustradas

de interrupção e amplos prejuízos em sua vida.

Exame físico do paciente obeso

No exame físico do paciente obeso, deve-se avaliar:

- Peso
- Altura
- Índice de massa corporal (IMC)
- Circunferência de abdome (CA: medida no ponto médio entre a crista ilíaca e a última costela, ou seja, não corresponde à medida da cintura anatômica) e circunferência de quadril (CQ: circunferência que passa entre as duas cristas ilíacas)
- Circunferência cervical (CC), podendo-se ainda calcular a medida da circunferência cervical ajustada para estimar o risco de apneia do sono. A circunferência cervical ajustada é calculada pela soma do valor da circunferência cervical (em cm) + 4 pontos (em caso de HAS) + 3 pontos (no caso da presença de roncos) + 3 pontos (no caso da presença de engasgos noturnos). É uma maneira de estimar o risco de SAOS, se houver dificuldade em conseguir a realização de uma polissonografia para aquele paciente:
    - > 48 cm: alto valor preditivo positivo de SAOS
    - 48 a 43 cm: médio valor preditivo positivo de SAOS
    - < 43 cm: baixo valor preditivo positivo de SAOS
- Pregas cutâneas, se o exame estiver disponível
- Inspeção da pele: deve-se avaliar a presença de estrias avermelhadas (isso nos faz pensar em síndrome de Cushing, principalmente se as estrias forem grossas > 1 cm), acantose nigricans, candidíase em dobras, hirsutismo, acne, sinais de hiperandrogenismo em mulheres (sugerem SOP) e de hipogonadismo em homens, celulites, dermatites e acrocórdons (podem ser sinais de resistência à insulina, mas também ocorrem na acromegalia)
- Palpação tireoidiana: a presença de bócio pode sugerir maior risco de se tratar de um paciente com hipotireoidismo
- Auscultas cardíaca e respiratória: a ausculta pode ser difícil, dependendo da espessura do panículo adiposo, e muitas vezes podem passar despercebidas as cardiopatias

ou pneumopatias nesse tipo de paciente

- Saturação de oxigênio no repouso para avaliar sinais de hipoventilação da obesidad ou de hipertensão pulmonar associada à obesidade
- Pressão arterial (PA) em manguito adequado para obeso (pois o manguito padrão de adulto comum superestima a PA do obeso), devendo-se avaliar a frequência cardíaca. A American Heart Association (AHA) recomenda que a largura da bolsa de borracha do manguito seja equivalente a 40% da circunferência do braço do paciente e o comprimento desta bolsa seja equivalente a, pelo menos, 80% da circunferência. Para adultos normais, com circunferência do braço de 27 a 34 cm, recomenda-se a utilização do manguito de adulto comum (que tem as dimensões do manguito de 13×30 cm). Para obesos com circunferência do braço entre 35 e 44 cm, recomenda-se utilizar o manguito grande de adulto (16×38 cm) e para obesos com circunferência de braço > 45 cm, recomenda-se utilizar o manguito de coxa (20×42 cm)
- Exame do abdome: a palpação pode ser difícil, mas é importante tentar avaliar se há hepatomegalia ou esplenomegalia, ou ainda alguma outra organomegalia
- Avaliação das extremidades: em busca de alterações de perfusão periférica, simetria na palpação dos pulsos e sinais de dermatite ocre, má circulação ou varizes.

Avaliação laboratorial do paciente obeso

A avaliação laboratorial do paciente obeso abrange:

- Hemograma completo
- Função renal e eletrólitos: ureia, creatinina, sódio, potássio, cálcio, magnésio e fósforo
- Perfil hepático: transaminases, gamaglutamil transferase (GGT), bilirrubinas e fosfatase alcalina para avaliar o risco de colecistopatia, doença gordurosa hepática ou cirrose hepática
- Proteínas totais e frações, a fim de avaliar a parte nutricional
- Paratormônio (PTH) e vitamina D, uma vez que a obesidade é fator de risco para deficiência de vitamina D
- Ácido fólico, vitamina B_{12}

- Glicemia e insulina de jejum, hemoglobina glicada
- Ácido úrico
- Lipidograma completo, sendo opcional: lipoproteína A, apolipoproteína A e apolipoproteína B
- Hormônio tireoestimulante (TSH), tiroxina (T4) livre para afastar alguma tireoidopa associada
- Gasometria venosa, com o objetivo de avaliar se há aumento de bicarbonato que indique um perfil retentor crônico de gás carbônico (CO_2) que possa sugerir hipoventilação da obesidade
- Ferritina, uma proteína de fase aguda da inflamação, que além de indicar o estoque corporal de ferro, também se encontra aumentada em situações inflamatórias crônicas como a obesidade e na doença hepática gordurosa não alcoólica
- Proteína C reativa ultrassensível (PCR), um marcador clássico de risco cardiovascu
- Consideram-se outros tipos de exames, conforme as queixas e as alterações encontradas a partir desses exames iniciais.

Exames de imagem

Devem ser solicitados conforme as queixas clínicas e as suspeitas de cada paciente, devendo ser considerada a avaliação com:

- Eletrocardiograma de repouso, ecocardiograma, teste ergométrico ou cintilografia/ecocardiograma sob estresse, caso não haja possibilidade de realização de atividade física em esteira ergométrica. Esses exames devem ser solicitados se houver suspeita de acometimento cardiológico, como insuficiência cardíaca ou isquemia cardíaca
- Radiografia de tórax em incidência posteroanterior e perfil. Deve-se avaliar cardiomegalia e campos pulmonares na suspeita de cardiopatia ou de pneumopatia
- Espirometria, se houver suspeita de doença obstrutiva ou restritiva das vias respiratórias
- Polissonografia, com a finalidade de documentar e avaliar a gravidade de casos suspeitos de apneia do sono
- Ultrassonografia de abdome, caso haja suspeita de esteatose hepática, colecistopatia

alterações de rins e vias urinárias

- Caso seja considerada a possibilidade de realização de cirurgia bariátrica, deve-se solicitar:
  - Endoscopia digestiva alta (EDA) e realizar tratamento para *Helicobacter pylori* em caso de positividade ao teste de urease, uma vez que após a cirurgia bariátrica haverá maior dificuldade em se diagnosticar e tratar um acometimento gástrico como úlcera ou câncer gástrico
  - Tomografia computadorizada de abdome, para o adequado planejamento cirúrgi
  - Densitometria mineral óssea, com o intuito de avaliar a massa óssea do indivídu previamente à abordagem cirúrgica.

Considerações finais

Em posse de todas essas informações, o endocrinologista estará apto a realizar um tratamento individualizado para o seu paciente, o qual se sentirá muito mais motivado, uma vez que entende em que consiste sua dificuldade em perder peso, bem como compreende melhor qual é a real repercussão do excesso de peso em suas comorbidades, tornando-o muito mais confiante e estimulado a enfrentar o processo de emagrecimento.

Sugestões de leitura

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5). 5.ed., 2013.

Camargo CA Jr et al. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women Arch Intern Med. 1999;159(21):2582-8.

Halpern A, Mancini MC. Manual de obesidade para o clínico. São Paulo: Roca; 2002.

Kenchaiah S et al. Obesity and the risk of heart failure. N Engl J Med. 2002;347(5):305-13.

Melmed S. Obesity. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Williams textbook of endocrinolog 12.ed. Philadelphia: Saunders, 2011.

78

Obesidade e suas Comorbidades

Introdução

A obesidade traz consigo um risco maior de desenvolvimento de uma série de comorbidades desencadeadas ou agravadas pelo excesso de peso, como as descritas no Quadro 78.1.

A seguir, é apresentada uma explicação sobre as principais comorbidades encontradas nessa população, sua fisiopatologia e algumas peculiaridades associadas ao achado dessas condições em um paciente obeso.

Diabetes melito e obesidade

Há conhecimento de que quanto maior o índice de massa corporal (IMC) do indivíduo a probabilidade de desenvolver diabetes melito tipo 2 aumenta exponencialmente. Isso acontece porque tanto a resistência à insulina quanto a falência de sua secreção pancreática podem se desenvolver mais facilmente no indivíduo obeso. Mas por que a obesidade leva a maior resistência à insulina e à falência pancreática mais precoce?

Quadro 78.1 Comorbidades associadas ao excesso de peso.

Coração
- Doença arterial coronariana
- Hipertorfia ventricular esquerda
- Angina de peito
- Fibrilação atrial
- Arritmia ventricular
- Insuficiência cardíaca congestiva

Sistema vascular
- Hipertensão arterial sistêmica
- Acidente vascular cerebral

- Edema de membros inferiores
- Veias varicosas
- Doença hemorroidária
- Doença tromboembólica

Sistema respiratório

- Apneia obstrutiva do sono
- Asma
- Hipoventilação alveolar
- Policitemia secundária
- Hipertrofia ventricular direita

Sistema digestório

- Refluxo gastroesofágico
- Esofagite de refluxo
- Colelitíase
- Esteatose hepática
- Fibrose hepática
- Cirrose hepática

Doenças metabólicas/hormonais

- Diabetes melito tipo 2
- Gota (hiperuricemia)
- Hiperlipidemias

Rins

- Proteinúria
- Trombose da veia renal

Pele

- Estrias
- Acantose nigricans
- Hirsutismo
- Intertrigo
- Calo plantar
- Papilomas múltiplos

Doenças osteomusculares

- Osteoartrose de joelhos
- Osteoartrose de coluna
- Esporão de calcâneo
- Tíbia vara (doença de Blount)
- Epifisiolistese femoral proximal
- Agravo de defeitos posturais

Neoplasia

- Endométrio
- Vesícula
- Mama
- Próstata
- Cólon

- Diagnóstico de nódulos

Função sexual e reprodutora

- ↓ *performance* obstétrica
- Risco de toxemia
- Risco de hipertensão
- Risco de diabetes melito
- Parto prolongado
- Cesárea mais frequente
- Irregularidade menstrual
- Ciclos anovulatórios
- Fertilidade diminuída

Função psicossocial

- ↓ autoimagem
- ↓ relacionamentos
- Sentimento de inferioridade
- Isolamento social
- Suscetibilidade a neuroses
- Perda de mobilidade
- Mais faltas ao emprego
- Aposentadoria precoce
- Mais licenças médicas

Outras comorbidades

- Aumento do risco:
  - Cirúrgico
  - Anestésico
  - De hérnias
- Propensão a acidentes
- ↓ outros diagnósticos

Resistência insulínica na obesidade

O receptor de insulina pertence a um grupo chamado de receptores de tirosinoquinase. Esse receptor é composto por duas subunidades alfa extracelulares e duas subunidades beta intracelulares (Figura 78.1). Quando a insulina se liga às subunidades alfa extracelulares, as subunidades beta se aproximam, são ativadas (ocorre ativação do domínio tirosinoquinase do receptor) e passam a fosforilar resíduos de tirosina que se encontram dentro da própria subunidade beta do receptor. Quando esses resíduos de tirosina são fosforilados, ativa-se uma cadeia de reações que culminam nas ações da insulina, como transporte de GLUT4 (transportador de glicose tipo 4) para a membrana glicogênese, lipogênese e proteogênese.

No entanto, no obeso ocorre um estado de inflamação sistêmica com altas

concentrações de ácidos graxos livres, fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), interleucina-1 (IL-1), IL-6, interferon 1 (INF1), entre outras citocinas inflamatórias. Estas citocinas causam a ativação da proteinoquinase C (PKC), uma enzima que passa a fosforilar a subunidade beta do receptor de insulina nos seus resíduos de treonina e serina, em vez de fosforilá-la nos resíduos de tirosina. Além disso, ocorre ativação das tirosinofosfatases, que são enzimas que retiram os resíduos de fósforo das tirosinas do receptor. Ou seja, ocorre um padrão de fosforilação inadequado do receptor, de modo que a cascata de reações enzimáticas não se dá adequadamente. Assim, a sinalização da insulina se torna deficiente, configurando um estado de resistência à insulina.

Além disso, outros fatores contribuem para a resistência à insulina no estado de obesidade. Sabe-se que no indivíduo obeso é maior o depósito de gordura visceral e esta gordura está diretamente relacionada com o grau de resistência à insulina. O tecido adiposo visceral é naturalmente mais resistente à ação da insulina. É um tecido composto por adipócitos grandes, mais resistentes à insulina, que não proliferam muito, causam mais hipertrofia do que hiperplasia celular, e seu metabolismo é sempre desviado para a lipólise e não para a lipogênese. Consequentemente, liberam grandes quantidades de ácidos graxos livres (AGL) para a circulação portal, e estes alcançam diretamente o fígado. Populações obesas têm concentrações muito mais elevadas de AGL do que as magras. E sabe-se que os AGL circulantes aumentam diretamente a produção de citocinas inflamatórias no organismo e acentuam a resistência insulínica. Uma vez no fígado, os AGL ativam também a PKC, e desse modo reduzem a capacidade do fígado de responder adequadamente ao nível sérico de insulina. Desta forma, o fígado vai se tornando resistente, e passa a proceder a glicogenólise, gliconeogênese, lipogênese *de novo*, resultando na síntese de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) e aumento da trigliceridemia, mesmo em vigência de níveis de insulina elevados. A proximidade do tecido adiposo visceral com o fígado faz com que este órgão seja inundado de AGL, promovendo inflamação hepática precoce, resistência insulínica local e incapacidade de lidar com o excesso de AGL circulantes, que muitas vezes passam a ser depositados localmente sob a forma de esteatose hepática.

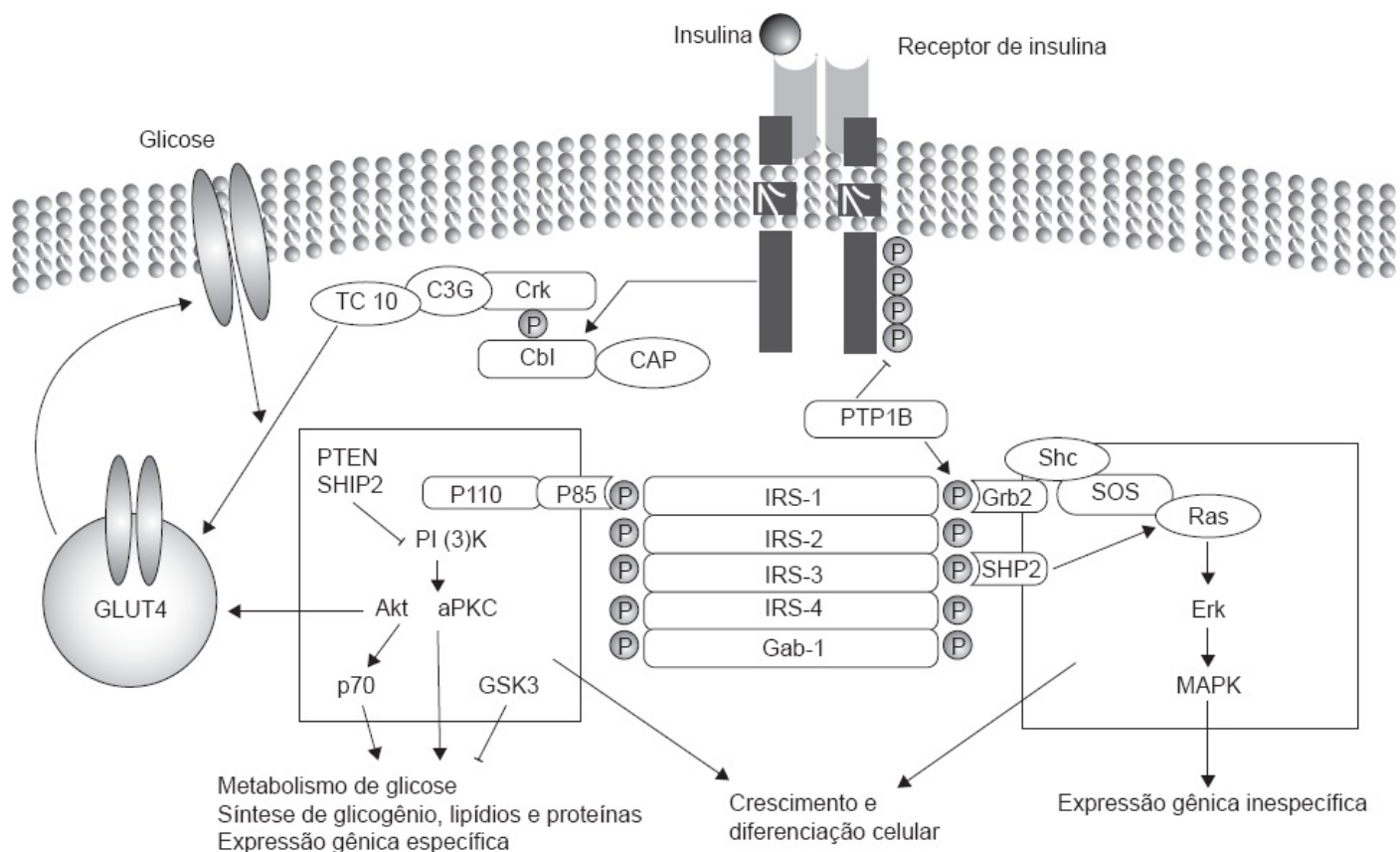



Figura 78.1 Mecanismo de ação da insulina no seu receptor transmembrana e a cascata de fosforilação que sucede após sua ativação. Adaptada de Carvalheira *et al*., 2002.

O tecido adiposo visceral não é o único culpado pela gênese da resistência insulínica na obesidade. O tecido adiposo subcutâneo também é um órgão endócrino e, portanto, produtor de hormônios. Na verdade, todo o tecido adiposo do organismo é capaz de produzir hormônios que ajudam no controle da homeostase energética do corpo. Produzem não só os AGL e as famosas citocinas inflamatórias [IL-1, IL-6, TNF alfa, fator de crescimento transformador beta (TGF-beta), prostaglandinas], mas também sinalizadores da gordura corporal, como a leptina e a resistina, hormônios protetores, como a adiponectina, entre outras substâncias. Quanto maior a quantidade de tecido adiposo no indivíduo, maior a sua concentração de citocinas inflamatórias, como o TNF-alfa (que já se sabe ser capaz de inibir diretamente a ação da insulina). Além disso, quanto maior a produção de TNF-alfa pelo tecido adiposo, menor será sua produção de hormônios protetores e anti-inflamatórios, como a adiponectina. Esta é produzida pelo tecido adiposo de maneira inversamente proporcional à sua produção

de TNF-alfa. Ou seja, quanto mais obeso o indivíduo, menor será a quantidade de adiponectina, que é um hormônio antiaterogênico, anti-inflamatório, associado a melhores perfis lipídicos, a menor concentração de AGL circulantes, a melhor ação insulínica e a melhores valores glicêmicos.

Outro fator importante para a gênese da resistência à insulina no indivíduo obeso é o depósito ectópico de gordura. Diante de um consumo exagerado de alimentos gordurosos, inicialmente esse estoque energético é armazenado principalmente sob a forma de tecido adiposo. Isso culmina com uma concentração de AGL tão alta, que pode haver dificuldade para o tecido adiposo conseguir armazenar e tamponar todo esse excesso de gordura, que passa a se depositar em órgãos indevidos, como músculos, fígado, coração e pâncreas, causando-lhes importante resistência insulínica. Sabe-se que quanto maior a quantidade de triglicerídeos estocados dentro do músculo (gordura intramiocelular), maior a resistência insulínica desse órgão. De forma semelhante, quanto maior o grau de esteatose hepática, menor a sua capacidade de suprimir a gliconeogênese e a glicogenólise.

Falência pancreática na obesidade

Além do comprometimento da ação da insulina, nos obesos também há redução de sua capacidade de sintetizar esse hormônio. Quanto maior a concentração de interleucinas e citocinas inflamatórias, maior o índice de apoptose e necrose das células beta pancreáticas.

Além disso, em situações de alta demanda pancreática para a síntese de insulina, seja por dietas de alto índice glicêmico ou quadros de resistência periférica à insulina, ocorre maior depósito pancreático de substância amiloide, que por sua vez prejudica a ação e o funcionamento adequado das ilhotas, associando-se a maior disfunção e destruição das células beta.

Por fim, sabe-se que tanto a lipotoxicidade quanto a glicotoxicidade são fatores que também prejudicam a ação das ilhotas, causando a redução da capacidade da síntese de insulina induzida por glicose e de processamento da proinsulina em insulina, bem como da massa de células beta pancreáticas.

Assim, a obesidade é uma condição que não só causa uma dificuldade muito grande para a insulina agir adequadamente nos tecidos, mas também leva a um quadro de

exaustão e incapacidade do pâncreas em responder de maneira adequada às necessidades periféricas de insulina, de modo que a consequência desse conjunto de disfunções poderá levar ao desenvolvimento do diabetes melito tipo 2 nessa população.

Hipertensão arterial sistêmica e obesidade

A obesidade é sabidamente um dos maiores fatores de risco para hipertensão arterial sistêmica (HAS). Cerca de 40% dos obesos americanos são hipertensos, uma prevalência 2 vezes maior do que na população não obesa. Dados do estudo de Framingham mostram que cerca de 70% do risco de HAS pode ser atribuído ao excesso de peso.

É preciso lembrar que se deve utilizar um manguito de tamanho adequado para a medida da pressão arterial (PA) no indivíduo obeso, uma vez que manguitos estreitos para o tamanho do braço podem superestimar o valor da PA. Para braços com circunferência entre 35 e 44 cm deve-se usar o manguito grande, de adulto, e para braços com circunferência maior que 45 cm deve-se usar o manguito de coxa.

Por que a obesidade aumenta o risco de hipertensão

Ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). O tecido adiposo é capaz de produzir muitas substâncias, como o angiotensinogênio e a angiotensina II. Desta forma, quanto maior a quantidade de tecido adiposo, maior a concentração de angiotensina II (ATII), que age diretamente causando vasoconstrição e indiretamente, promovendo aumento da secreção de aldosterona, que por sua vez levará à reabsorção tubular renal de sódio.

Hiperinsulinemia. Conforme explicado anteriormente, o paciente diabético apresenta muitos fatores de risco para o desenvolvimento de resistência à insulina, com secreções aumentadas e muitas vezes ineficientes de insulina. A hiperinsulinemia age por diversos mecanismos elevando os níveis pressóricos: diretamente nos túbulos renais, causando reabsorção de sódio e retenção hídrica (a resistência à insulina prejudica a ação desta em promover síntese de óxido nítrico no endotélio, dificultando assim a vasodilatação). A insulina age aumentando os receptores endoteliais para angiotensina II e ativando o sistema nervoso simpático.

Ativação do sistema nervoso simpático. No paciente obeso há maior ativação

do sistema nervoso simpático, que é diretamente proporcional à quantidade de gordura visceral. Leptina, insulina e ácidos graxos livres são todos ativadores do sistema nervoso simpático. Consequentemente, é maior a liberação de catecolaminas que promovem vasoconstrição periférica e elevação pressórica.

Compressão renal. Dependendo do grau da obesidade, a quantidade de tecido adiposo visceral pode acarretar um efeito mecânico sobre as artérias renais, causando sua compressão e determinando assim a chegada de menos sangue nos glomérulos. Ao perceber um fluxo sanguíneo reduzido, o aparelho justaglomerular renal é imediatamente ativado para aumentar a secreção de renina e, desse modo, ativar o SRAA e aumentar a reabsorção renal de sal e água.

Estresse oxidativo. A obesidade cursa com um estado inflamatório sistêmico, com aumento de prostaglandinas e citocinas inflamatórias, que resultam em estresse oxidativo e produção de radicais livres, que por sua vez são deletérios para a saúde endotelial, prejudicando seu adequado funcionamento, causando déficit de relaxamento, vasoconstrição, dano endotelial e aterosclerose acelerada.

Adipocinas. O tecido adiposo é capaz de secretar substâncias, como leptina, IL-6, IL-1, TNF-alfa e angiotensina II, que podem atuar diretamente sobre os vasos sanguíneos causando vasoconstrição e elevação pressórica. Parece que a leptina age não só perifericamente, aumentando a síntese endotelial de óxido nítrico (assim como a insulina, de forma que na resistência à leptina, esse mecanismo não ocorre, gerando disfunção endotelial), mas também centralmente no hipotálamo ativando vias simpáticas que causam aumento pressórico. Aparentemente, a leptina, assim como a insulina, também tem efeito retentor de sódio pelos rins.

Hipogrelinemia e hipoadiponectinemia. Indivíduos obesos apresentam níveis mais baixos de grelina e de adiponectina. Estes hormônios são importantes na promoção de uma adequada produção endotelial de óxido nítrico, além de causarem redução da atividade do sistema nervoso simpático.

Disfunção de barorreceptores. Por motivos ainda não completamente explicados, parece que indivíduos com aumento de gordura abdominal possuem reduzida sensibilidade dos barorreceptores, de forma a terem mais um mecanismo de ajuste pressórico prejudicado.

Desta maneira, viu-se que a população obesa tem vários motivos para cursar com

níveis pressóricos elevados, sistólicos e principalmente diastólicos. A perda de peso é capaz de reduzir esses níveis pressóricos, e a perda de 1 kg é capaz de reduzir a pressão arterial sistólica em aproximadamente 1 mmHg. Sendo assim, deve-se sempre motivar essa população a adotar medidas para perda de peso, e tratá-la adequadamente para que mantenha os níveis pressóricos dentro das metas, por ser uma população de alto risco cardiovascular. As diretrizes clínicas para tratamento de HAS consideram os inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) e inibidores de canais de cálcio como primeira escolha para o tratamento da HAS no indivíduo obeso. Os diuréticos são também uma ótima escolha mas deve-se estar atento à possibilidade de piora dos parâmetros metabólicos quando utilizados em doses maiores. Os betabloqueadores não devem ser a primeira escolha, pois podem reduzir o gasto energético basal (GEB) e com isso dificultarem a perda de peso pelo paciente.

Dislipidemia e obesidade

A dislipidemia associada à obesidade é um dos principais responsáveis pelo aumento de risco cardiovascular nesta população, sendo caracterizada por:

- Hipertrigliceridemia
- HDL-c baixo
- LDL pequenas e densas
- Hiperlipemia pós-prandial.

Hipertrigliceridemia

A concentração de triglicerídeos plasmática depende do somatório principalmente de triglicerídeos presentes nas moléculas de quilomícrons (QM) e triglicerídeos presentes nas moléculas de VLDL sintetizadas pelo fígado. Ressalta-se que, na obesidade, ambas as situações favorecem a elevação dos níveis de triglicerídeos séricos.

Os QM são as moléculas de lipoproteínas que nosso organismo produz para transportar os triglicerídeos que são absorvidos pelo intestino (provenientes da dieta) para a circulação sistêmica. Uma vez produzidos, esses QM transportam grande quantidade de triglicerídeos e vão sendo metabolizados na corrente sanguínea pela

enzima endotelial chamada lipoproteína lipase (LPL), que vai retirando moléculas de triglicerídeos, transformando-as em AGL e moléculas de glicerol que, por sua vez, caem na circulação, e serão captadas perifericamente por outras células que precisem dessas moléculas como fonte de energia. Caso contrário, são captadas pelo tecido adiposo para serem estocadas como depósito de energia nos adipócitos, pela via da lipogênese. Desta forma, os QM vão se tornando menores e pobres em triglicerídeos. Passam a ser chamados de QM remanescentes, que serão captados pelo fígado por meio de receptores de apolipoproteína E (Apo E).

Em situações de resistência à insulina, como na obesidade, a LPL não funciona adequadamente. Isso ocorre porque a ação da insulina é muito importante para ativar essa enzima. A molécula de apolipoproteína C2 (Apo C2) ativa a LPL, e a molécula de apolipoproteína C3 (Apo C3) a inibe. Na resistência à insulina, ocorre aumento de Apo C3 e redução de Apo C2.

Sendo assim, as moléculas de QM não são adequadamente metabolizadas, não se transformam em QM remanescentes e não são retiradas da circulação pelo fígado. Há então elevação do nível sérico de triglicerídeos à custa de uma hiperquilomicronemia. Além do aumento na concentração sérica de quilomícrons, na obesidade há também maior produção hepática de VLDL, que são moléculas riquíssimas em triglicerídeos. Isso porque a resistência insulínica da obesidade cursa primariamente com níveis elevados de AGL, uma vez que a lipase hormônio-sensível (LHS) do tecido adiposo está desinibida, fazendo lipólise, liberando AGL para a circulação a todo momento. Desta forma, chega ao fígado uma quantidade imensa de AGL, que são matéria-prima para a síntese de moléculas de VLDL. Secundariamente, mas não menos importante, ocorre maior ativação das enzimas, como a SREBP 1c (proteína de ligação a elemento regulador do esterol), responsável pela lipogênese *de novo*. Ou seja, o fígado passa a produzir grande quantidade de lipoproteínas ricas em triglicerídeos (VLDL), não apenas advindas dos AGL circulantes, mas também de moléculas de glicose, aminoácidos e diversos outros tipos de fontes energéticas que chegarem como matéria-prima para a lipogênese *de novo*. Como se não bastasse, na resistência à insulina, ocorre também menor degradação hepática da molécula de Apo B, que fica mais disponível para síntese de VLDL, uma vez que a VLDL contém Apo B e Apo E na sua composição. Sob condições normais, a insulina age degradando a Apo B, mas, em situações de resistência, essa degradação fica prejudicada e a concentração de Apo B

aumenta.

As moléculas de VLDL não apenas são mais sintetizadas, mas também são menos depuradas do sangue no estado de resistência à insulina, pois ocorre menor metabolização dessas moléculas pela LPL bem como sua menor captação pelos receptores BE (os quais captam lipoproteínas ricas em Apo B e em Apo E, como as moléculas de LDL e de VLDL) do fígado, que são menos expressos em situações de resistência à insulina.

Ou seja, no indivíduo obeso é maior a síntese de QM e de VLDL, e há menor captação e metabolização dessas duas moléculas, de tal forma que cursa com um quadro de hipertrigliceridemia por excesso de QM e VLDL circulantes.

HDL-c baixo

Na obesidade, há queda dos valores de HDL-c por dois mecanismos principais descritos a seguir.

O primeiro é a reduzida síntese de moléculas de HDL decorrente de menor ação da LPL. Sabe-se que uma das principais fontes de produção de HDL provém da metabolização das moléculas de QM e de VLDL pela LPL, que simultaneamente libera moléculas de AGL para a circulação, além de liberar moléculas de pré-beta-HDL, as quais serão posteriormente modificadas para moléculas de HDL maduras pela enzima LCAT (lecitina-colesterol aciltransferase). Como na situação de resistência à insulina a ação da LPL é deficiente, a formação de moléculas de HDL então fica bem reduzida.

Um segundo mecanismo de redução dos níveis de HDL-c na obesidade é pelo aumento da atividade da enzima CETP (proteína de transferência do colesterol esterificado), cuja função é trocar triglicerídeos por colesterol entre as lipoproteínas mais ricas em triglicerídeos e aquelas mais ricas em colesterol. Sendo assim, uma das reações que essa enzima promove é a transferência de moléculas de triglicerídeos para a partícula de HDL, em troca da transferência de colesterol para partículas de VLDL. Dessa forma, estando a partícula de HDL enriquecida com triglicerídeos, ela passa a ser um substrato de alta afinidade para a metabolização pela enzima LPL hepática, resultando em moléculas de HDL bem pequenas e densas, que são rapidamente catabolizadas e retiradas da circulação.

Desse modo, na obesidade, percebe-se que ocorre menor produção de moléculas de

HDL, além da retirada mais rápida desse tipo de molécula da circulação, ambos contribuindo para níveis séricos de HDL mais baixos e, portanto, para um risco cardiovascular aumentado.

Moléculas de LDL pequenas e densas

Na obesidade, a expressão dos receptores BE é menor, uma vez que a dieta rica em gordura saturada faz com que as células disponham de quantidade suficiente de colesterol no seu intracelular e não tenham tanta necessidade de captar colesterol proveniente da circulação sistêmica. Além disso, ocorre grande competição de substratos pelo local de ação do receptor BE, uma vez que, como já foi descrito anteriormente, há elevação da concentração sérica de QM e de VLDL, ambos ricos em Apo E [lembrando que os receptores BE captam as lipoproteínas ricas em Apo B, como a LDL, mas também as ricas em Apo E, como QM, VLDL e lipoproteína de intensidade intermediária (IDL)]. Desta forma, com uma quantidade menor de receptores e maior competição pelos receptores presentes, ocorre um aumento das moléculas de LDL na circulação.

Diante de uma maior concentração de moléculas ricas em triglicerídeos, como QM, VLDL, IDL, e também em colesterol, como LDL, ocorre então maior atividade da enzima CETP. De tal forma que, após a ação da CETP, as moléculas de LDL se tornam mais ricas em TG e as moléculas de QM e VLDL mais ricas em colesterol. O problema é que as moléculas de LDL enriquecidas em triglicerídeos têm grande afinidade por uma enzima chamada LPL hepática, que metaboliza essas moléculas de LDL transformando-as em moléculas de LDL bem pequenas e densas.

Essas moléculas de LDL pequenas e densas são menos reconhecidas pelos receptores BE, e sua retirada da circulação é menor. Além disso, atravessam a membrana endotelial dos vasos com mais facilidade e são mais suscetíveis à oxidação por macrófagos, promovendo aterosclerose mais facilmente e aumentando de modo significativo o risco cardiovascular.

Hiperlipemia pós-prandial

Na hiperinsulinemia, há maior produção de Apo B, já que essa via não é prejudicada nos estados de resistência à insulina (ao contrário de outros efeitos metabólicos). Assim, ocorre maior síntese das moléculas de Apo B48 nos enterócitos, as quais se

unem aos triglicerídeos da dieta para formarem as moléculas de QM, ou seja, aumenta a produção de quilomícrons.

Esses QM são menos metabolizados na obesidade (em razão de uma ação deficitária da LPL), e são também menos captados pelo fígado (pela reduzida expressão de receptores BE). Desta forma, promovem um pico sérico lipídico maior no período pós-prandial, permanecendo na circulação por tempo prolongado.

Hipogonadismo masculino na obesidade e na síndrome metabólica

Indivíduos com síndrome metabólica têm maior chance de desenvolver hipogonadismo, com níveis séricos baixos de testosterona e globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG). Quanto maior o número de componentes da síndrome metabólica presentes, mais baixos serão os níveis de testosterona e de SHBG. Alguns autores até acham que o hipogonadismo hipogonadotrófico deveria ser categorizado como um dos componentes da síndrome metabólica.

Mecanismos que explicam o hipoandrogenismo hiperestrogênico hipogonadotrófico no homem obeso:

- Aumento de tecido adiposo causa maior aromatização da testosterona em estrogênio
- Elevação do nível estrogênico inibe a produção hipofisária de hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH)
- O aumento dos opioides endógenos na obesidade também causa redução da produção hipofisária de LH, sendo este efeito bloqueado pelo uso de naltrexona em homens obesos. Sabe-se que no indivíduo alimentado ocorre estímulo da via da pró-opiomelanocortina (POMC; detalhada no Capítulo 75 – Regulação da Ingestão Alimentar), que por sua vez será metabolizada em betaendorfinas (por isso ocorre aumento dos opioides endógenos), MSH (hormônio estimulador do melanócito, que irá ativar os receptores anorexigênicos MC3R e MC4R) e hormônio liberador de corticotrofina (CRH), que por sua vez estimulará a síntese de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) para estímulo adrenal e elevação da taxa metabólica basal. Para melhor entendimento sobre essa via, leia o Capítulo 75 – Regulação da Ingestão Alimentar

- A queda das gonadotrofinas causa redução da produção testicular de testosterona, redução da espermatogênese (aumentando o risco de oligo e azoospermia), menor motilidade dos espermatozoides, aumento dos índices de espermatozoides com morfologia alterada e de fragmentação de ácido ribonucleico (DNA) dos espermatozoides e menor produção testicular de inibina B
- Hiperleptinemia aparentemente também está relacionada com o hipogonadismo masculino da obesidade. Sabe-se que há receptores para leptina nas células de Leydig, nas células germinativas e nos espermatozoides e que os homens obesos inférteis evidenciam níveis de leptina mais altos que os obesos férteis. Além disso, existe uma correlação inversa entre o nível de leptina e o nível de testosterona. Apesar de se saber da existência dessa relação, o mecanismo fisiopatológico para esta inibição pela leptina ainda não foi esclarecido
- Resistência à insulina causa redução de SHBG, resultando em níveis ainda menores testosterona total
- Efeito final: testosterona baixa, estrogênio elevado, LH e FSH baixos ou inapropriadamente normais.

Indivíduos com hipogonadismo têm maior risco de desenvolver síndrome metabólica. Níveis séricos reduzidos de testosterona e de SHBG são fatores preditivos positivos para o desenvolvimento futuro de diabetes melito tipo 2 e síndrome metabólica. Indivíduos do sexo masculino com testosterona nos quartis superiores da normalidade estão em risco menor de desenvolvimento de síndrome metabólica, independentemente do seu peso e idade.

Já foi comprovado que níveis normais de testosterona são importantes para promover a adequada ação da insulina. Pacientes com testosterona mais baixa mostram maior resistência insulínica avaliada por *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico. Além disso, pacientes hipertensos tendem a apresentar valores de testosterona menores que os normotensos de mesma idade. Os níveis de HDL-c são mais elevados nos pacientes com testosterona situada nos quartis superiores da normalidade, quando comparados aos pacientes com testosterona nos quartis inferiores.

Sendo assim, é importante avaliar a função gonadal em todo homem com síndrome metabólica bem como a função metabólica em todo homem com hipogonadismo. O tratamento com testosterona pode ser impactante não só no tratamento dos sinais e

sintomas do hipogonadismo, mas também como fator importante para reduzir a progressão de síndrome metabólica e diabetes melito tipo 2, diminuindo assim o risco cardiovascular do indivíduo. No entanto, vale a pena reforçar que nos referimos aos benefícios do tratamento com testosterona nos pacientes que apresentam de fato níveis séricos reduzidos desse hormônio, uma vez que é a manutenção desses valores dentro dos quartis superiores da normalidade que pode atenuar todos esses riscos. A manutenção dos valores de testosterona em níveis suprafisiológicos tem um impacto inverso, causando piora metabólica e aumento de risco cardiovascular, conforme mostra a Figura 78.2.

A reposição adequada de testosterona em indivíduos hipogonádicos com síndrome metabólica visando manter o nível sérico de testosterona dentro da normalidade é capaz de reduzir não só a circunferência abdominal, mas também o acúmulo de gordura, de aumentar a massa magra e também melhorar glicemia, triglicerídeos, aumentar HDL-c (na verdade, ainda há alguma controvérsia entre os estudos sobre quais são os efeitos da terapia de reposição androgênica sobre o metabolismo lipídico e glicídico dessa população), além de reduzir os marcadores inflamatórios (proteína C reativa, IL-1, TNF-alfa) e o estresse oxidativo sistêmico nesses indivíduos. Essa reposição pode ser feita com testosterona diretamente ou com clomifeno, que atua como antagonista estrogênico em região hipotalâmica e hipofisária, produzindo um bloqueio no *feedback* negativo que o estrogênio exerce centralmente, de modo a promover a elevação das gonadotrofinas e cursar com aumento da produção de testosterona pelo próprio paciente, revertendo esse hipogonadismo funcional. Um exemplo de dose de clomifeno seria 50 mg, via oral, em dias alternados. Apesar de o clomifeno ser um medicamento atualmente muito estudado para o tratamento do hipogonadismo hipogonadotrófico do homem obeso, seu uso para este fim ainda é considerado atualmente um tipo de tratamento *off label*.

No entanto, será esse hipogonadismo da síndrome metabólica uma causa ou uma consequência da situação metabólica do indivíduo? Será um ciclo vicioso? Que fatores explicariam sua fisiopatologia? Muitas dessas perguntas ainda permanecem sem resposta, havendo muitas especulações, muitas hipóteses, mas ainda sem nenhuma explicação definitiva que esclareça todas as dúvidas sobre associação dessas duas condições clínicas tão frequentes.

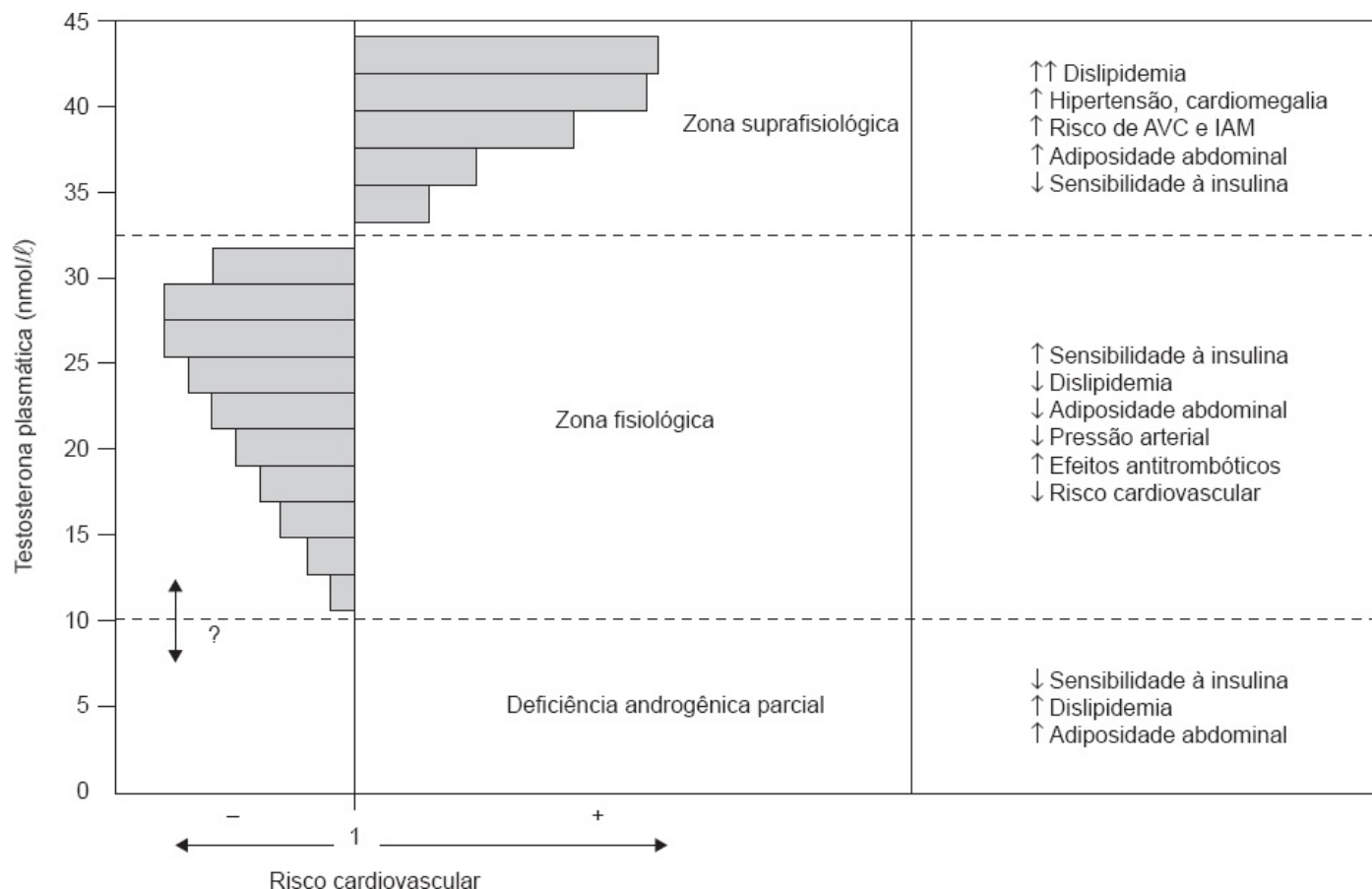



Figura 78.2 Mudança metabólica desencadeada nas situações de falta, excesso e normalidade dos níveis normais de testosterona no indivíduo do sexo masculino. Adaptada de Blouin *et al.*, 2008.

Doença renal e obesidade

A obesidade induz maior risco de queda de filtração glomerular. Alguns mecanismos fisiopatológicos que justificam o dano renal na obesidade são:

- Glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) secundária à hiperfiltração renal resultando em microalbuminúria progressiva. Na obesidade, aumentam as demandas metabólica e hemodinâmica, sobrecarregando cada néfron individualmente. Ocorre aumento da volemia por maior retenção hidrossalina secundária à ativação do SRAA e hiperinsulinemia. Tanto a hiperinsulinemia quanto a hiperleptinemia ativam o sistema simpático e, consequentemente, o SRAA, promovendo retenção hídrica e sobrecarga renal. Além disso, a hiperinsulinemia também causa maior retenção de água e sódio diretamente via ação insulínica nos túbulos renais. Os rins

passam a ter muito mais sangue para filtrar, e esse excesso de filtração pode levar à GESF secundária

- Aterosclerose nas artérias renais, causada pelo conjunto de fatores de risco ateroscleróticos de um obeso, como hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia, estresse oxidativo, entre outros. A aterosclerose da circulação arterial renal pode cursar com queda na taxa de filtração glomerular e prejuízo da função renal
- Queda da adiponectina: a diminuição da adiponectina promove aumento da produção hepática de fetuína A, uma proteína capaz de se ligar ao receptor de insulina e reduzir a proteinoquinase ativada por AMP (AMPK) nos rins. A AMPK é uma enzima que sinaliza a quantidade de energia dentro das células. Quando ativada, denota um baixo nível energético intracelular, e desse modo ativa a captação celular de glicose e nutrientes, por exemplo, entre outras ações metabólicas. Quando inibida, denota um estoque suficiente de energia intracelular, e assim bloqueia a captação celular de glicose e de nutrientes. A queda de AMPK nos rins resulta em alterações e disfunções nos podócitos renais, gerando escape de proteínas na urina. A própria proteinúria, por sua vez, pode causar diretamente dano glomerular e tubular renal adicional
- Lipotoxicidade: os AGL levam a aumento do estresse oxidativo, acúmulo de radicais livres, aterosclerose, lesão mesangial e apoptose de células renais
- Hiperinsulinemia e aumento de leptina estimulam hipertrofia glomerular, glomerulomegalia, excesso de produção de matriz extracelular em áreas mesangiais e desenvolvimento de GESF
- Aumento de angiotensina II secundária à produção de angiotensinogênio pelo tecido adiposo, causando aumentos da pressão hidrostática dentro do glomérulo, bem como da filtração glomerular e microalbuminúria, além do efeito de estimular hipertrofias glomerular e mesangial
- Maior prevalência de diabéticos e hipertensos na população obesa. Essas duas doenças são atualmente os principais fatores de risco para insuficiência renal crônica.

A perda progressiva de peso é capaz de reduzir a proteinúria e a sobrecarga renal, melhorar o controle da pressão arterial, do diabetes, da dislipidemia, da lipotoxicidade e, portanto, causar melhora da função renal. No entanto, deve-se estar atento a situações

de perda rápida de peso, como na utilização das dietas de muito baixa caloria, uma vez que causam queda da insulina, que, por sua vez, leva ao aumento da natriurese e perda de volume, podendo ocorrer desidratação e insuficiência renal aguda tipo pré-renal, que é totalmente prevenível e reversível com a hidratação adequada. O mesmo pode ocorrer em situações de rápida perda de peso após a realização de cirurgias bariátricas. Além disso, em pós-operatórios de cirurgias bariátricas ocorre maior excreção fecal de gordura, a qual se liga ao cálcio da dieta, deixando oxalato livre (geralmente este se liga ao cálcio no intestino) e aumentando a absorção intestinal de oxalato. Esse fenômeno leva à hiperoxalúria, que é um importante fator de risco para o desenvolvimento de cálculos de oxalato de cálcio no pós-operatório de cirurgias bariátricas, principalmente em pacientes desidratados, com baixa taxa de filtração glomerular. Portanto, deve-se sempre atentar para a hidratação adequada nessa situação.

Déficit cognitivo e obesidade

Pessoas obesas são também mais suscetíveis a demência e outros quadros de déficit cognitivo. São apresentadas a seguir algumas explicações fisiopatológicas para esse fato:

- Quadro de inflamação sistêmica presente na obesidade aumenta a síntese e o depósit de substância amiloide no sistema nervoso central (SNC)
- A substância amiloide (alfa e beta) provém da degradação de substâncias precursora produzidas no organismo. Um exemplo dessas substâncias cuja degradação dá origem à substância amiloide é a amilina, produzida pelo pâncreas junto com a insulina. Situações de resistência à insulina causam aumento da produção pancreática de insulina e também de amilina, que será precursora das substâncias beta-amiloides a serem depositadas em vários órgãos, incluindo o SNC
- A enzima que degrada o excesso de substância amiloide depositada nos órgãos, principalmente no SNC, é a mesma que degrada a insulina. Em estados de hiperinsulinemia, como ocorre na obesidade, a enzima passa a ter excesso de insulina como substrato e passa a degradar a substância amiloide com menos eficiência

- Na resistência à insulina ocorre redução da ação da enzima acetilcolinesterase, elevando a concentração de acetilcolina no SNC (que é um dos fatores etiológicos da doença de Alzheimer, p. ex.)
- Na resistência à insulina há maior fosforilação da proteína Tau, que se torna neurotóxica na condição fosforilada
- Quadros de resistência à leptina (presentes na obesidade) causam o comprometimen do funcionamento do SNC, uma vez que se sabe que a leptina exerce importante ação de neuroproteção em vários locais do SNC
- O peptídio semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) tem receptores em vários locais do SNC, onde também tem ação neuroprotetora. Na obesidade, a baixa concentração de GLP-1 é fator contribuinte para pior desempenho cognitivo
- Obesos geralmente apresentam quadro de aterosclerose mais pronunciada, aumentan o risco de isquemia cerebral e demência vascular.

Câncer e obesidade

A obesidade é sabidamente um fator de risco para alguns tipos de câncer e um fator de proteção para outros tipos. Talvez seja a segunda maior causa de câncer evitável do mundo, perdendo apenas para o tabagismo.

É possível que essa grande associação entre obesidade e câncer ocorra porque os indivíduos obesos geralmente mostram níveis mais altos de alguns hormônios que podem estar envolvidos na patogênese de determinados tipos de cânceres, como insulina, fator de crescimento relacionado à insulina tipo 1 (IGF-1), leptina, estrogênios, androgênios em mulheres, citocinas inflamatórias, bem como níveis mais baixos de outros hormônios que podem estar envolvidos na proteção contra determinados tipos de cânceres, como níveis menores de testosterona em homens e de adiponectina em ambos os sexos. Muitos tumores apresentam expressão aumentada de receptores de insulina, IGF-1 e outros fatores anabólicos e de crescimento. *In vitro*, a leptina foi capaz de aumentar a replicação de células tumorais, promover angiogênese e reduzir apoptose celular. Muitos tumores apresentam receptores para leptina. O TNF-alfa é sabidamente pró-angiogênico, aumentando o risco de metástases. A IL-6 ativa a STAT3 (transdutor de sinal e ativador da transcrição 3), que é uma oncoproteína com expressão aumentada em vários cânceres. O inibidor do ativador do plasminogênio tipo

1 (PAI-1) também estimula a angiogênese e, consequentemente, aumenta o risco de metástases. Além disso, a lipotoxicidade nos diversos órgãos de um obeso aumenta a produção local de radicais livres, que podem desencadear reações deletérias causando mutações no DNA. Já a adiponectina tem uma ação inversa, de proteção contra replicação celular, com ação antiproliferativa, antiangiogênica e pró-apoptótica, havendo relação inversa entre a concentração de adiponectina e a incidência de câncer de mama, endométrio, cólon e próstata.

Cânceres comprovadamente aumentados na obesidade

- Mama: talvez pela maior concentração estrogênica, além do aumento de insulina e IGF-1, que também têm ação proliferativa sobre o epitélio ductal da mama. Mulheres obesas também apresentam maior concentração de androgênios, que são mitogênicos para a mama
- Endométrio: pela maior concentração estrogênica associada a índice elevado de anovulação, com redução da ação protetora sobre o endométrio exercida pela progesterona
- Adenocarcinoma de esôfago: talvez pela ação mecânica do excesso de gordura abdominal, promovendo maior doença do refluxo gastroesofágico, que é sabidamente um fator de risco para epitélio de Barret e adenocarcinoma de esôfago
- Colorretal: além do tipo de alimentação rico em gorduras e pobre em fibras ser um fator de risco independente para câncer colorretal, sabe-se que a hiperinsulinemia presente na obesidade e o aumento de IGF-1 são fatores de risco adicionais para a proliferação do epitélio colônico
- Renal: na obesidade, ocorre um ambiente renal inflamatório, com ativação da STAT e mTOR (proteína-alvo da rapamicina em mamíferos), que são oncoproteínas que podem desencadear o carcinoma de células claras renais
- Vesícula: a obesidade aumenta o risco de colelitíase, que por sua vez promove um estado de maior inflamação crônica na vesícula biliar, e com isso aumenta o risco de neoplasias desse órgão
- Pâncreas: a sobrecarga pancreática e a hiperinsulinemia são fatores de risco para maior incidência de neoplasia pancreática na população obesa e também na população diabética.

Câncer comprovadamente diminuído na obesidade

- Próstata: talvez pelo hipogonadismo masculino tão presente nos homens obesos, ocorre menor estímulo prostático pelos níveis séricos mais baixos de testosterona. No entanto, quando ocorre câncer de próstata em um paciente obeso, geralmente ele é mais indiferenciado, mais agressivo e menos responsivo a terapias hormonais
- Na população obesa, o diagnóstico de câncer pode ser dificultado pela menor acurác do exame físico, dificuldade de avaliação por exames de imagem e menor percepção de um possível emagrecimento, podendo o prognóstico e o tratamento serem mais ainda mais complexos.

Insuficiência cardíaca congestiva e obesidade

Cada aumento de 1 ponto no IMC, o risco de insuficiência cardíaca congestiva (ICC aumenta em 5% no homem e em 7% na mulher.

Contribuem para um pior desempenho do coração no indivíduo obeso:

- Produção de angiotensinogênio e angiotensina II pelo tecido adiposo: a angiotensina age diretamente na musculatura cardíaca, causando hiperplasia e hipertrofia das células musculares, fibrose cardíaca, além de ambas promoverem disfunção endotelial, aumento de citocinas inflamatórias e pró-trombóticas que agravam o risco cardiovascular e a aterosclerose
- Maior ativação simpática no indivíduo obeso: que causa vasoconstrição, aumentand pós-carga e o trabalho cardíaco; elevação da frequência cardíaca, aumento dos níveis séricos de insulina, leptina e AGL, os quais agem de forma deletéria sobre o músculo cardíaco
- Aumento de insulina e IGF-1: causam ativação das proteínas quinases mitogênicas ERK1 (quinases reguladas por sinal extracelular) e ERK2, que promoven proliferação e crescimento das células musculares cardíacas, contribuindo para cardiomiopatia hipertrófica e dilatada
- Aumento de AGL: causa lipotoxicidade na musculatura cardíaca, contribuindo para maior remodelamento de ventrículo, esteatose cardíaca (depósito de gordura dentro do coração) e cardiomiopatia dilatada
- Redução da sensibilidade dos barorreceptores: dificultando o controle pressórico e

com isso aumentando a pós-carga e o trabalho cardíaco

- Aumento de citocinas inflamatórias, como TNF-alfa, IL-1, IL-6, PAI-1, proteína C reativa e fibrinogênio: causam disfunção endotelial, vasoconstrição, estado inflamatório sistêmico e pró-trombótico
- Resistência à leptina: reduz a síntese de óxido nítrico, o que interfere no relaxamento na diástole cardíaca; elevação direta da pressão e retenção hídrica, aumentando a pós-carga e o trabalho cardíaco; tem efeito inotrópico negativo sobre o coração e induz a hipertrofia miocárdica
- Redução da adiponectina: que é um hormônio com concentração inversamente proporcional à quantidade de gordura visceral e tem efeitos anti-hipertróficos e cardioprotetores
- Aumento do volume sanguíneo total: levando ao aumento da pré-carga e da pós-carga cardíaca
- Presença de apneia do sono ou hipoventilação da obesidade: promovem hipoxia pulmonar, com isso vasoconstrição pulmonar, podendo cursar com quadro de hipertensão pulmonar e insuficiência cardíaca direita.

Além de o indivíduo obeso ter vários fatores que contribuem para o déficit de relaxamento ventricular, hiperplasia e hipertrofia cardíacas, depósito de gordura miocárdica, déficit inotrópico, entre vários outros fatores, deve-se ficar atento, pois nessa população o exame físico cardiovascular é dificultado. É muito mais difícil perceber uma estase jugular, crepitações pulmonares, ritmo de galope, sopros na ausculta cardíaca, hepatomegalia, entre outras alterações no exame físico do indivíduo obeso, quando comparado ao exame físico do indivíduo magro. Sendo assim, o nível de suspeição deve ser grande e, muitas vezes, os exames complementares serão de grande importância no diagnóstico.

Outro fator que deve ser levado em conta é que o nível de peptídio natriurético cerebral (BNP) costuma ser menor no paciente obeso do que no magro. Isso ocorre porque a proteína que metaboliza e depura o BNP situa-se no tecido adiposo, e por isso ela está mais presente no obeso, de modo que neste indivíduo o BNP tem meia-vida menor com *clearance* acelerado. Desta forma, um valor de BNP < 100 pg/mℓ em um obeso não exclui a presença de doença cardíaca nesse paciente.

Uma vez diagnosticada a insuficiência cardíaca em um paciente obeso, tem-se um

dos paradoxos da obesidade, no qual se sabe que indivíduos sabidamente com ICC apresentam melhor prognóstico a longo prazo e melhor sobrevida quando têm um peso maior. Apesar de se saber claramente que a obesidade é um grande fator de risco para o desenvolvimento de cardiopatias, sabe-se também que, naquela população que já tem uma cardiopatia bem estabelecida, o excesso de peso é algo protetor, pois a população cardiopata tem gasto energético muito grande, catabolismo elevado e, por isso, necessita de maior reserva energética para conseguir manter esse alto metabolismo sem evoluir para uma síndrome consumptiva com todas as suas consequências (caquexia cardíaca). Desta forma, uma pessoa obesa contaria com mais estoques energéticos para se defender dessa caquexia cardíaca. Este mesmo paradoxo de melhor prognóstico na população obesa em comparação aos magros ocorre em outras doenças em que a taxa metabólica é muito alta, como na doença pulmonar obstrutiva crônica, em cânceres avançados, no vírus da imunodeficiência humana (HIV) e na insuficiência renal crônica dialítica.

Doença hepática gordurosa não alcoólica e obesidade

Denomina-se esteatose hepática quando há acúmulo de gordura, principalmente triglicerídeos, em mais de 5% dos hepatócitos, de forma macro e microvesicular, causando balonização dessas células. Um acúmulo de gordura menor que 5% é considerado normal. Quando este ocorre na vigência de um consumo inferior a 40 g de álcool por dia nos homens e abaixo de 20 g por dia nas mulheres (lembrando que o teor alcoólico da cerveja é de aproximadamente 5%, do vinho 10% e dos destilados 50%), então passa-se a chamar esta condição clínica de doença hepática gordurosa não alcoólica.

Este acúmulo de gordura pode desencadear uma reação inflamatória local, evoluindo o quadro para esteato-hepatite não alcoólica (NASH). Na população não obesa, a prevalência de esteatose hepática é de 15% (*versus* 65% em obesos graus 1 e 2, e 85% em obesos mórbidos), e a prevalência de esteato-hepatite é de 3% (*versus* 20% em obesos grau 1 e 2, e 40% em obesos mórbidos).

A obesidade é a principal causa de doença hepática crônica no mundo ocidental na atualidade. A presença de síndrome metabólica aumenta o risco de esteatose hepática em 3 a 5 vezes. O IMC > 30 kg/m^2 (ou > 27 kg/m^2 em asiáticos), a circunferência

abdominal > 80 cm em mulheres e > 90 cm em homens, a relação cintura-quadril > 0,85 em mulheres e > 0,90 em homens, a hipertrigliceridemia, o diabetes melito tipo 2 e a história familiar de diabetes, a hiperuricemia e a HAS são todos fatores de risco independentes para NASH. Situações como alimentação parenteral, rápida perda de peso e pós-operatório de cirurgia bariátrica também aumentam o risco de esteatose hepática.

A esteatose apresenta o risco de evoluir para fibrose e cirrose, sendo inclusive a principal causa de cirrose classificada como criptogênica na atualidade. Em uma população obesa mórbida, 85% têm esteatose hepática, 40% têm esteato-hepatite, 30% já têm certo grau de fibrose, enquanto 3% já têm cirrose hepática. A cirrose, por sua vez, é fator de risco para carcinoma hepatocelular (HCC). A NASH associada à obesidade é causa de 13% dos HCC diagnosticados atualmente.

A principal explicação fisiopatológica para a ocorrência de esteatose hepática no indivíduo obeso é o acúmulo de AGL dentro do fígado, o qual não consegue exportá-los completamente sobre a forma de VLDL. Quando chegam AGL em excesso no fígado uma boa parte deles se unirá a moléculas de Apo B e Apo E para serem exportadas para a circulação sob a forma de VLDL, como fonte energética para as células do corpo ou serem depositados como estoque de gordura nas células adiposas. No entanto, se a quantidade de AGL é muito grande, como ocorre quando a ingestão de gorduras é excessiva e em estados de resistência à insulina, na qual ocorre maior lipólise no tecido adiposo com exportação de AGL para a circulação, muitas vezes o fígado pode ser incapaz de mobilizar todos esses ácidos graxos e acaba estocando uma parte deles dentro dos próprios hepatócitos, causando sua balonização e um depósito ectópico de gordura. Esta é a primeira etapa, chamada de esteatose hepática.

Fisiopatologia da esteatose hepática no obeso

- Chegada de maior quantidade de AGL no fígado proveniente de uma dieta rica em gorduras
- Chegada de maior quantidade de AGL no fígado proveniente da lipólise do tecido adiposo periférico, maior atividade de LHS no tecido adiposo em estados de resistência à insulina
- Aumento da síntese hepática *de novo* de AGL, devido a maior ação das enzimas hepáticas SREBP 1a e 1c, ativadas pela insulina, que não dependem dos IRS

(substratos dos receptores de insulina) para funcionarem, de modo que mesmo em estados de resistência à insulina, essa via não sofre resistência e se torna hiperativa em decorrência de hiperinsulinemia. Assim, ocorre ativação da lipogênese hepática *de novo*

- Maior disponibilidade de glicose para servir como fonte energética para a síntese de AGL *de novo* pelo fígado, já que nos estados de resistência à insulina o fígado não consegue oxidar adequadamente a glicose, que passa a formar grande quantidade de acetilcoenzima A (acetil-CoA), que irá para a via de lipogênese *de novo*, dando origem a mais AGL
- Redução da betaoxidação hepática de AGL, pois esta oxidação é estimulada pela insulina, que, por sua vez, não está conseguindo agir adequadamente no indivíduo que é resistente, contribuindo ainda mais para esse acúmulo de AGL no fígado.

Caso esse depósito ectópico de gordura permaneça no fígado, pode ocorrer um estímulo à produção de citocinas inflamatórias e estresse oxidativo. Os próprios AGL e o estado de resistência à insulina são estímulos diretos à síntese de citocinas inflamatórias. Além disso, o próprio tecido adiposo, principalmente o visceral que está próximo ao fígado, secreta muitas citocinas inflamatórias, como TNF-alfa, IL-2, IL-6 e adipocinas, como leptina, resistina e visfatina, que contribuem para um ambiente maior de resistência insulínica, inflamação e fibrogênese. Esse ambiente inflamatório dentro do fígado pode atrair células inflamatórias que destroem a arquitetura celular, causando a chamada NASH (segunda etapa).

Fisiopatologia da evolução da esteatose para a esteato-hepatite não alcoólica no obeso

- Deposição exagerada de AGL dentro do fígado, estimulando síntese de citocinas inflamatórias
- AGL estimulando estresse oxidativo, produzindo radicais livres, que promovem a peroxidação lipídica das membranas, promovendo estímulo para inflamação local, e a quimiotaxia de leucócitos e células inflamatórias
- Toxinas bacterianas no indivíduo obeso (estado de endotoxemia metabólica) também promovem um estado inflamatório sistêmico que pode se localizar e atuar dentro do tecido hepático

- Tecido adiposo (principalmente visceral) produzindo citocinas e adipocinas com ação pró-inflamatória, contribuindo para um ambiente sistêmico de inflamação hepática.

Caso ocorra também estímulo às células estreladas produtoras de colágeno e fibrose, pode-se dar início a um processo de fibrose que ultrapassa a capacidade hepática de regeneração, culminando na terceira etapa dessa doença, chamada de cirrose hepática, a qual, por sua vez, aumenta o risco de evolução para carcinoma hepatocelular.

A doença hepática gordurosa não alcoólica presente na obesidade é na maioria das vezes assintomática, mas pode causar sintomas clínicos inespecíficos, como fadiga, fraqueza e mal-estar. Pode evoluir com hepatomegalia e dor discreta em hipocôndrio direito. Geralmente essa situação é diagnosticada como um achado de exame de imagem, como ultrassonografia (USG) ou outro exame de imagem abdominal. Laboratorialmente, pode haver aumento de enzimas canaliculares fosfatase alcalina (FAL) e gamaglutamil transferase (GGT) e, em caso de esteato-hepatite, pode haver aumento de enzimas arquiteturais do fígado, como alanina aminotransferase (ALT) ou transaminase glutâmico-pirúvica (TGP) e aspartato aminotransferase (AST) ou transaminase oxaloacética (TGO). Geralmente a ALT é maior do que a AST (diferentemente do que se observa quando a etiologia da doença hepática é alcoólica), mas o contrário começa a acontecer quando a doença evolui com fibrose importante e cirrose. Bilirrubinas e função hepática só se alteram quando a doença hepática está muito avançada. É comum haver hiperferritinemia (50% dos pacientes com esteatose hepática mostram aumento de ferritina mesmo sem o aumento do estoque corporal de ferro, sendo esta a principal causa de hiperferritinemia na atualidade) e alguns pacientes podem apresentar também maior saturação de transferrina.

É preciso lembrar sempre que o diagnóstico de doença hepática gordurosa não alcoólica é um diagnóstico de exclusão e, portanto, devem ser excluídas as seguintes condições nessa situação: hepatites virais (principalmente os vírus B e C), abuso de álcool, hemocromatose, hepatite autoimune e doença de Wilson.

Os exames de imagem podem ajudar a detectar o acúmulo de gordura no fígado. A USG pode mostrar imagem hiperecogênica quando há infiltração maior que 30% de gordura no fígado. Portanto, para quadros de esteatose mais leve, sua sensibilidade fica

prejudicada. A tomografia computadorizada (TC) mostra um fígado hipodenso. A ressonância magnética (RM) de abdome é o exame de imagem mais sensível, pois já consegue detectar acúmulo hepático de gordura superior a 3%. A RM por espectroscopia é capaz de medir e quantificar a gordura intra-hepática. No entanto, sabe-se que o padrão-ouro é a biopsia hepática, que consegue demonstrar claramente não apenas o depósito de gordura, mas também a presença ou não de fibrose, e a sua intensidade, além de poder excluir diagnósticos etiológicos diferenciais para essa condição. A biopsia hepática estaria indicada apenas nos casos de elevação de transaminases por 6 meses consecutivos, apesar do tratamento otimizado da síndrome metabólica, em pacientes com doença hepática grave e progressiva, em pacientes sob alto risco de cirrose ou naqueles em que a etiologia da doença hepática crônica ainda não pôde ser claramente definida.

O tratamento da doença hepática gordurosa não alcoólica envolverá o controle das comorbidades relacionadas com o quadro de síndrome metabólica, como redução de peso, controle glicêmico, lipídico e pressórico, associados ao controle da doença hepática, caso já haja perda de função hepática. É preciso lembrar que a perda de peso deve ser no máximo de 1 kg/semana, uma vez que a rápida perda de peso é também um fator que pode potencializar a progressão da NASH, devido à chegada de grande quantidade de AGL no fígado em situações de lipólise acentuada. Vários estudos mostraram o benefício da perda de peso com dieta restritiva tanto na melhora das transaminases como do depósito de gordura no fígado, tanto por exames de imagem quanto por biopsia. Uma perda de 5 a 7% do peso causa melhora na esteatose, na inflamação lobular, na balonização de hepatócitos e no NAS (um escore definido para estabelecer o grau de atividade inflamatória presente no fígado gorduroso). A fibrose não é mais capaz de regredir com a perda de peso.

Pela Guideline de NASH de 2012, estabelece-se o tratamento com vitamina E 800 unidades internacionais (UI)/dia como primeira escolha para os pacientes não diabéticos com NASH (pelo seu potencial antioxidante, estudos mostraram a vitamina E como benéfica nessa situação, causando redução do grau de esteatose, da inflamação, da balonização e do grau de esteato-hepatite). Alguns fármacos, como metformina, glitazonas, N-acetilcisteína 1.000 mg/dia (xarope adulto 40 mg/mℓ – tomar 15 mℓ 2 vezes/dia, p. ex.; ou envelopes de 600 mg 2 vezes/dia), causam elevação da glutationa e protegem contra o estresse oxidativo. Estatinas e orlistate vêm sendo testados em

estudos, mostrando resultados satisfatórios em alguns deles.

A metformina mostrou efeitos benéficos na redução de aminotransferases e na redução do grau de esteatose hepática em alguns estudos, mas não em outros. Metanálises recentes não mostraram que o uso de metformina melhoraria as alterações na histologia hepática em maior grau do que quando comparada às mudanças de estilo de vida (principalmente a perda de peso) isoladamente. Por este motivo, o uso de metformina atualmente não é recomendado como tratamento específico para doença hepática gordurosa na ausência de outras indicações de uso dessa medicação.

Estudos com pioglitazona mostraram melhora na redução de aminotransferases, no grau de esteatose, de inflamação e de balonização dos hepatócitos, de modo que a Guideline de NASH de 2012 recomenda o seu uso para tratamento de NASH er indivíduos não diabéticos.

Outros medicamentos, como o ácido ursodesoxicólico, antioxidantes, como vitamina C, betaína, pentoxifilina, vitamina D e ômega-3, ainda têm resultados conflitantes e por isso ainda não são oficialmente indicados para tratamento de NASH mas acabam sendo utilizados em alguns casos por alguns profissionais.

Síndrome dos ovários policísticos e obesidade

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) acomete atualmente cerca de 6 a 10% da população feminina adulta jovem, sendo sua prevalência nas mulheres com obesidade ou sobrepeso muito maior do que nas mulheres com IMC normal. Apenas cerca de um terço das mulheres com SOP têm IMC normal. Este diagnóstico é muito importante pois além de acarretar consequências como infertilidade e risco de abortamento, sabe-se que a presença de SOP por si só já é um fator de risco independente para outras comorbidades, como hipertensão arterial, resistência à insulina, diabetes melito, dislipidemia, doença arterial coronariana (DAC), câncer de endométrio, síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS), obesidade e doenças cerebrovasculares.

Ao longo dos anos, modificaram-se os critérios diagnósticos para SOP, que atualmente sabe-se que é na verdade uma síndrome, que aglomera vários sinais e sintomas, e não apenas uma doença única. Está descrita a seguir a evolução dos critérios diagnósticos para SOP ao longo dos anos:

- Critérios do National Institute of Health (NIH), 1990:
  - Distúrbio menstrual +
  - Hiperandrogenismo ou hiperandrogenemia
- Critérios de Roterdam, 2003:
  - Disfunção menstrual
  - Hiperandrogenismo ou hiperandrogenemia
  - Critério ultrassonográfico (> 12 folículos ovarianos < 1 cm ou algum ovário > 1(cm^3)
  - São necessários dois de três critérios
- Critérios do Androgen Excess Society (AES), 2006:
  - Hiperandrogenismo ou hiperandrogenemia 1
  - Disfunção menstrual ou critério ultrassonográfico.

Para qualquer dos critérios utilizados, o diagnóstico é sempre de exclusão, devendo-se, portanto, sempre afastar hiperplasia adrenal congênita forma não clássica, hiperprolactinemia, doença de Cushing, disfunção tireoidiana, tumores virilizantes, fármacos e outras causas conhecidas de hiperandrogenemia, que podem mimetizar o quadro clínico de SOP.

A disfunção menstrual apresentada na SOP geralmente é um quadro de oligoamenorreia, na qual a paciente se queixa de quadro de irregularidade menstrual e infertilidade. Geralmente com ciclos menstruais ausentes ou muito espaçados uns dos outros, mas o tipo de irregularidade menstrual pode variar de uma paciente para a outra.

Os principais sintomas e sinais clínicos de hiperandrogenismo são: hirsutismo (principal indicador), acne e alopecia androgênica. A paciente também pode apresentar outras consequências do excesso de hormônios masculinos, como o aumento da libido.

Já os indicadores laboratoriais de hiperandrogenemia são os níveis séricos aumentados de testosterona total e/ou livre, de-hidroepiandrosterona (DHEA) e sulfato de de-hidroepiandrosterona (s-DHEA), androstenediona e 17-hidroxiprogesterona.

À USG, os achados típicos de SOP são a presença de ovários micropolicísticos (> 12 folículos com menos de 1 cm) ou de um dos ovários com volume superior a 10 cm^3. Geralmente, a cápsula ovariana é espessa e esbranquiçada, e o estroma é também

espessado e, por isso, hiperecogênico. A doença pode aparecer uni ou bilateral. Idealmente, o exame deve ser realizado via transvaginal, em paciente sem uso de anticoncepcional oral há pelo menos de 3 meses, na fase folicular ou aleatoriamente se a paciente estiver em amenorreia. No entanto, sabe-se que essa morfologia ovariana pode ser encontrada em cerca de 20 a 45% das mulheres normais, por isso que não basta ter o achado ultrassonográfico, é necessário apresentar os outros critérios da síndrome para que seja feito esse diagnóstico.

Por que pacientes obesas têm maior probabilidade de desenvolver SOP

Pacientes obesas têm, com mais frequência, quadros de resistência à insulina. A hiperinsulinemia estimula a maior síntese androgênica na mulher tanto por via central quanto ovariana.

Estimula maior síntese hipofisária de LH, que é o principal hormônio estimulador da teca dos ovários, produtora de androgênios.

Ativa o citocromo P450c17, aumentando a atividade da 17-hidroxilase e da 17,20-liase, com produção maior de esteroides androgênicos como o androstenediona. Uma pequena fração da androstenediona é convertida em testosterona pela 17-beta-hidroxiesteroide desidrogenase (17-beta-HSD).

A produção hepática de globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG) está reduzida na resistência à insulina, causando um aumento da fração livre da testosterona sérica.

A androstenediona é convertida a testosterona pela enzima 17-beta-HSD tipo 3. Sabe-se que mulheres obesas possuem maior expressão da isoenzima 17-beta- HSD tipo 3 em detrimento da expressão das outras isoenzimas no tecido adiposo subcutâneo e visceral, de forma que na obesidade a síntese de testosterona pelo tecido adiposo passa a ser maior. Com a perda de peso, a expressão desta enzima volta a reduzir e o nível de testosterona tende a se normalizar.

A testosterona aumentada dentro dos ovários causa atresia folicular, com morte de folículos que nascem, não se desenvolvem, ficam pequenos, geralmente não passam de 1 cm, depois ficam atrésicos. Desta forma, não ocorre a formação de um folículo dominante, nem ovulação. Os folículos atrésicos, por sua vez, possuem baixa atividade de aromatase, sendo mais uma fonte de produção de testosterona e de hormônios

androgênicos, de forma que ocorre um ciclo vicioso, e quanto maior a testosterona da mulher, mais folículos atrésicos ela terá, com produção ainda maior de testosterona. A atresia folicular causa substituição das células da granulosa por células da teca e estromais, que são mais responsivas ao LH e mais produtoras de esteroides androgênicos.

A produção maior de hormônios androgênicos, como a androstenediona, pelos ovários das pacientes obesas causa maior conversão periférica a estrona, que por sua vez estimula a hipófise a secretar mais LH em detrimento de FSH. Com o aumento de LH, ocorre maior estímulo para produção de androstenediona pela teca; como ocorre redução de FSH, a granulosa não consegue aromatizar toda esta androstenediona, de maneira que ocorre maior liberação de androgênios para a circulação sanguínea.

Desta maneira, nas pacientes obesas ocorre uma maior tendência em haver níveis mais elevados de LH (que estimula a teca a produzir androgênios), e níveis mais elevados de andrógenos (que causam atresia folicular e ciclos anovulatórios), de modo que um reforça o outro, causando o ciclo vicioso da SOP.

Além disso, sabe-se que o tecido adiposo visceral possui maior densidade de receptores androgênicos, de maneira que a paciente com maior nível de andrógenos passa a acumular maior quantidade de gordura visceral, piorando a resistência insulínica, e assim vai se fechando o ciclo vicioso.

Tanto a perda de peso quanto o tratamento com dieta, atividade física e sensibilizadores da ação da insulina, como a metformina, são medidas comprovadamente eficazes para o tratamento da SOP, levando a redução do hiperandrogenismo, redução do LH, aumento do FSH, de modo a tornar os ciclos ovarianos novamente ovulatórios.

O uso de anticoncepcionais orais é importante para regularizar o ciclo, reduzir o hiperandrogenismo e o risco de câncer de endométrio. Age inibindo os pulsos de LH (reduzindo com isso o estímulo para síntese de androgênios), aumentando SHBG (reduzindo o nível de testosterona livre) e contrabalançando o estímulo estrogênico com a progesterona, de forma a evitar hiperplasia endometrial. Deve-se optar por anticoncepcionais com dose não muito alta de etinilestradiol (inferior a 35 μg/dia), associados a progestágenos com ação antiandrogênica, como ciproterona ou drospirenona, ou progestágenos de atividade androgênica neutra, como desogestrel ou

gestodeno.

Asma e obesidade

A prevalência de asma aumenta com o IMC, sendo o risco relativo de asma 1,38 para a população com sobrepeso e 1,92 para a população obesa. Além disso, o tratamento da asma é mais difícil na população obesa, havendo maior resistência e menor resposta. A perda de peso é uma medida que sabidamente cura ou atenua muito a quantidade, intensidade e gravidade das crises de broncospasmo.

Mecanismos que explicam o aumento da reatividade brônquica no obeso

- O estado inflamatório sistêmico associado à obesidade causa inflamação brônquica, estimulando o broncospasmo
- Hiperleptinemia causa maior responsividade das vias respiratórias
- A resistência à insulina também está associada a maior risco de sibilos e broncospasmos, mesmo em pessoas com peso normal, por mecanismos ainda não completamente esclarecidos
- O aumento dos níveis de TGF-beta observados na obesidade causa estímulo proliferativo sobre a camada muscular brônquica, levando a espessamento brônquico e estreitamento da via respiratória
- A gordura visceral produz uma citocina inflamatória chamada eotaxina, que exerce quimiotaxia específica para eosinófilos. Desta forma, em concentração aumentada, induz eosinofilia e infiltração pulmonar eosinofílica.

Síndrome da apneia obstrutiva do sono e obesidade

Muitos obesos apresentam roncos durante a noite causados pelo estreitamento da passagem do ar pelas vias respiratórias superiores, de forma que a passagem turbilhonada de ar gera o ruído, sem causar, no entanto, prejuízo nas trocas gasosas, uma vez que o ar ainda consegue passar. Caso o estreitamento se torne ainda mais importante, o quadro pode evoluir para a síndrome de resistência da via respiratória, quando o paciente já necessita fazer grandes esforços para conseguir manter a passagem do ar pela via respiratória, muitas vezes apresentando até microdespertares noturnos, o

que pode prejudicar a qualidade do sono, apesar de ainda não haver limitação nas trocas gasosas. Por último, se o quadro se agravar e o paciente não conseguir mais manter a via respiratória pérvia por alguns momentos durante o sono, tem-se o comprometimento da passagem de ar, surgindo:

- Hipopneia: redução de mais de 50% no fluxo de ar por pelo menos 10 s durante o sono, ou redução do fluxo aéreo inferior a 50%, mas suficiente para gerar queda de pelo menos 4% de saturação de oxigênio ou evidência de microdespertares noturnos à polissonografia
- Apneia: parada completa da passagem de fluxo aéreo por pelo menos 10 s durante o sono.

Chama-se SAOS quando a pessoa apresenta, no mínimo, cinco episódios de apneia ou hipopneia a cada hora de sono, associada a quadro de sonolência diurna, e a apneia é de causa obstrutiva, ou seja, acontece na vigência da manutenção do esforço muscular respiratório para a entrada do ar nas vias respiratórias. Cerca de 55 a 60% dos obesos mórbidos evidenciam quadro de SAOS e a prevalência aumenta com o aumento do IMC.

A gravidade da SAOS pode ser documentada por polissonografia, quantificando-se o número de apneias e hipopneias por hora (chamado de AIH, índice de apneia e hipopneia) e avaliando-se o grau de dessaturação durante a noite:

- De 5 a 15 apneias ou hipopneias por hora, sem dessaturar a menos de 80% durante a noite: SAOS leve
- De 15 a 30 apneias ou hipopneias por hora ou dessaturação entre 70 e 80% durante a noite: SAOS moderada
- Mais de 30 apneias ou hipopneias por hora ou dessaturação < 70% durante a noite: SAOS grave.

Outros fatores que aumentam o risco de SAOS: sexo masculino ou mulheres na pós-menopausa (parece que a testosterona aumenta a quantidade de tecido subcutâneo na região cervical), idade, presença de síndrome metabólica, tamanho da circunferência cervical, presença de hipertensão, etnia asiática (acumulam mais gordura cervical mesmo com IMC menor), além de fatores anatômicos da região de cabeça e pescoço.

Por que pessoas obesas têm maior prevalência e maior gravidade de SAOS

- Pessoas obesas têm uma camada adiposa cervical muito maior, causando obstrução a fluxo de ar durante a noite, quando ocorre relaxamento da musculatura da orofaringe e desabamento dessa camada cervical de gordura, causando obstrução ao fluxo de ar. Sabe-se que quanto maior a quantidade de gordura cervical e a circunferência cervical, maior também será o risco de desenvolvimento de SAOS e a gravidade da SAOS, quando presente
- Pacientes obesos geralmente apresentam maior incidência de edema generalizado, podendo haver também edema da mucosa faríngea, principalmente naqueles que já apresentam roncos durante a noite, pois a passagem do ar de forma turbilhonada pelo orifício estreito, além de produzir o ronco, causa também inflamação e dano tecidual local, que pode evoluir com edema, causando obstrução ainda maior ao fluxo de ar, predispondo ao fechamento da passagem e risco de apneia ou hipopneia
- Pacientes com quadro de obesidade visceral importante podem apresentar concomitantemente um efeito restritivo da gordura visceral sobre os pulmões, prejudicando a expansão pulmonar e dificultando o trabalho do paciente em exercer força suficiente para expandir os pulmões contra um gradiente de pressão produzido pela obstrução aérea alta na orofaringe
- Parece que a resistência à leptina leva a um defeito nos quimiorreceptores, de forma que o paciente passa a mostrar uma resposta insuficiente ao quadro de hipercapnia e de hipoxemia, não estimulando tanto a resposta de hiperventilação e a musculatura dilatadora da faringe, como ocorre nas pessoas com níveis de leptina normais
- Talvez a redução de adiponectina também contribua de alguma maneira para um mai risco de SAOS, pois se sabe que pacientes com essa síndrome têm níveis de adiponectina mais baixos do que pacientes-controle, mesmo pareados para o mesmo peso.

Pacientes com SAOS cursam com um quadro de sono de má qualidade, o que gera como consequência um estado de hipersonolência diurna. Existem escalas para tentar quantificar esse grau de hipersonolência diurna, e desta maneira estimar a probabilidade de uma pessoa ter SAOS antes de saber o resultado de uma polissonografia. A mais conhecida é a escala de Epworth (Tabela 78.1).

Pessoas com mais de 12 pontos nessa escala têm grande probabilidade pré-teste de terem SAOS.

Existem ainda outras maneiras de conseguir avaliar a probabilidade pré-teste de SAOS em pacientes que ainda não fizeram uma polissonografia. Um exemplo é a avaliação da circunferência cervical ajustada.

Circunferência cervical ajustada: soma-se o valor da circunferência cervical (em cm) + 4 (se o paciente é hipertenso) + 3 (se o paciente é roncador) + 3 (se o paciente tem engasgos noturnos). Avalia-se o resultado da soma:

- < 43: baixa probabilidade de SAOS
- 43 a 48: moderada probabilidade de SAOS
- > 48: alta probabilidade de SAOS.

Na prática, recomenda-se a confirmação do diagnóstico de SAOS com polissonografia naqueles pacientes com pontuação acima de 10 na escala de Epworth ou com circunferência cervical ajustada > 43. Com a polissonografia, pode-se então confirmar o diagnóstico, estabelecer a gravidade conforme o AIH e até realizar uma titulação com o aparelho de pressão positiva contínua das vias respiratórias (CPAP) para avaliar qual é a pressão ideal que deve ser ajustada no aparelho para seu uso durante a noite como tratamento (avalia-se qual é a pressão mínima que precisa ser ajustada para manter a via respiratória do paciente pérvia durante a noite).

A polissonografia é um exame que avalia durante uma noite de sono vários parâmetros do paciente, como eletrocardiograma, eletroencefalograma, eletromiografia, eletro-oculograma, saturação de oxigênio, fluxo de ar pelas narinas, movimentos respiratórios em tórax e abdome, e conta com microfone para roncos. Depois de confirmado o diagnóstico de SAOS (AIH > 5 episódios/h) durante algumas horas de monitoramento, deve-se fazer um teste com o paciente dormindo em uso do CPAP, para titular a pressão necessária na via respiratória para mantê-la patente. Esta titulação do CPAP pode ser feita em outro dia, durante realização de um segundo exame, ou na mesma noite de sono, caso se solicite um *split night*, que é um tipo de polissonografia que faz a avaliação diagnóstica durante as três primeiras horas de sono, e realiza a titulação do CPAP nas próximas horas, caso as três horas iniciais confirmem um AIH > 5.

O diagnóstico de SAOS é importante, pois, além de se tratar de uma condição que reduz muito a qualidade de vida do paciente, devido ao sono de péssima qualidade (não só para o paciente, mas também para o cônjuge que dorme no mesmo ambiente, em razão do sono agitado, roncos e engasgos noturnos) e pelo quadro de hipersonolência diurna e cefaleia matinal. A SAOS aumenta também o risco de diversas comorbidades respiratórias, como hipertensão pulmonar e hipoxemia, comorbidades cardiovasculares, como HAS, DAC, doenças cerebrovasculares, dislipidemia, aumento do ambiente inflamatório sistêmico, ativação simpática, aumento do estresse oxidativo, arritmias, ICC, morte súbita, além de outros problemas, como hipogonadismo (hipoxemia e distúrbios respiratórios inibindo diretamente o eixo gonadotrófico), resistência insulínica e diabetes, esteato-hepatite não alcoólica, acidentes automobilísticos e acidentes de trabalho, devido a hipersonolência, comprometimento cognitivo e da concentração, depressão, irritabilidade, déficit de memória, piora da resistência física ao exercício, além de problemas conjugais. Por tudo isso, seu tratamento é fundamental.

Tabela 78.1 Escala de Epworth para avaliar a probabilidade de SAOS. Pessoas com mais de 12 pontos nesta escala têm grande probabilidade pré-teste de terem SAOS.

Situação	Pontos
Lendo sentado	0 = Sem chance de cochilar
Assistindo televisão	1 = Pouca chance de cochilar
Sentado, parado, em um local público (p. ex., um teatro ou uma reunião)	2 = Moderada chance de cochilar
Passageiro em carro durante 1 h sem intervalo	
Deitado para descansar à tarde, quando as circunstâncias permitirem	
Sentado conversando com alguém	
Sentado após o almoço, sem ter ingerido bebida	

alcoólica	
Dentro do carro, parado por alguns minutos no trânsito	
Resultados	
0 a 10 = Normal	
11 a 12 = Zona cinzenta	
> 12 = Anormal	

O tratamento da SAOS consiste em, inicialmente, avaliar se não há causas tratáveis que estejam contribuindo para o surgimento da SAOS, como hipotireoidismo, acromegalia, insuficiência cardíaca descompensada etc. A perda de peso é uma medida muito eficaz para melhora, e até resolução completa, da SAOS, seja esta perda de peso de forma clínica ou cirúrgica. Uma perda de 10% do peso reduz em média 50% o número de AIH. Deve-se evitar o uso de álcool, fumo, bebidas que contenham cafeína e grandes refeições durante as 4 h que antecedem o sono. Não se deve lançar mão de hipnóticos e nem dormir na posição supina. Eleva-se a cabeceira cerca de 15 a 20 cm, e dá-se preferência a dormir de lado. O ideal é dormir pelo menos 7,5 h por noite e manter um horário de sono regular. Por fim, o uso do CPAP pode parecer um pouco desconfortável no início, mas este aparelho é capaz de manter a via respiratória patente durante a noite, permitindo uma noite de sono sem microdespertares, engasgos ou roncos, sem ativação simpática, sem picos pressóricos e sem piora do estresse oxidativo e do ambiente inflamatório sistêmico, melhorando muito todas as consequências deletérias já citadas de um paciente que convive com a SAOS não tratada.

Síndrome da hipoventilação da obesidade | Síndrome de Pickwick

A síndrome de hipoventilação da obesidade é caracterizada pela presença de hipoventilação mesmo na vigília, caracterizada por um estado de hipercapnia (pressão

parcial de dióxido de carbono – P_{CO^2} > 45 mmHg), hipoxemia (pressão parcial de oxigênio – Pa_{O^2} < 70 mmHg) e retenção de bicarbonato, em paciente obeso na ausência de outras condições que justifiquem essa condição. Ou seja, é um diagnóstico de exclusão, que requer avaliação completa com o objetivo de descartar pneumopatias, doenças neuromusculares, deformidades torácicas, doenças metabólicas ou outras condições que expliquem essa hipoventilação. Portanto, deve ser feita uma avaliação completa com radiografia de tórax, espirometria, gasometria arterial, ecocardiograma, entre outros exames necessários para o diagnóstico dessa condição.

Essa síndrome pode levar a quadros de hipoxemia grave, hipertensão pulmonar, insuficiência cardíaca direita, entre outras consequências que atribuem a esta condição um alto índice de morbimortalidade, tendo um prognóstico até pior do que a SAOS Muitos pacientes têm tanto hipoventilação da obesidade como SAOS.

A fisiopatologia da hipoventilação ainda não é completamente esclarecida e provavelmente é multifatorial, pois muitas variáveis, como o aumento da resistência das vias respiratórias, o grande esforço mecânico imposto para vencer essa resistência, os distúrbios de ventilação/perfusão causados por edema pulmonar em alguns segmentos do pulmão, a chegada inadequada de ar em outros seguimentos, atelectasias em bases, menor sensibilidade dos receptores centrais à hipoxemia e à hipercapnia, distúrbios ventilatórios do sono associados, alterações neuro-hormonais causadas pelas adipocinas presentes na obesidade, como a leptina, entre outras, são algumas das explicações que contribuem para um estado de hipoventilação no indivíduo obeso.

O diagnóstico precoce é importante, uma vez que a instituição do tratamento pode mudar o curso da doença e sua morbimortalidade.

O tratamento deve ser feito com perda de peso associado ao uso de dispositivos de ventilação não invasiva, como CPAP ou pressão positiva bifásica nas vias respiratórias (BIPAP), sendo ambos igualmente efetivos, devendo o tipo de pressão positiva na via respiratória ser individualizado caso a caso, pelo menos durante o período noturno.

Hiperuricemia e gota

A hiperuricemia pode ocorrer devido a fatores genéticos, mas fatores adicionais como a obesidade (especialmente devido à presença de resistência à insulina associada), o

uso de álcool e a ingestão de alimentos ricos em purinas (carnes, frutos do mar) podem contribuir para o aumento do nível sérico de ácido úrico. A hiperuricemia pode levar não apenas aos ataques recorrentes de artrite gotosa, mas também aumentar o risco de nefrolitíase por cálculos de urato e sabidamente eleva o risco cardiovascular.

A hiperuricemia será a consequência de maior produção de ácido úrico pelo organismo ou da redução de sua excreção renal, sendo esta última a principal causa (80 a 90% dos casos). A resistência à insulina reduz o *clearance* renal de ácido úrico, de modo que ele passa a se concentrar mais no plasma. Considera-se normal uma excreção renal de aproximadamente 450 mg/dℓ de ácido úrico, e pacientes que excretam menos de 250 a 300 mg de ácido úrico na urina por dia, diante de uma dieta livre de purinas, são considerados hipoexcretores.

Dietas restritivas e perda de peso gradual classicamente reduzem o nível sérico de ácido úrico. No entanto, deve-se lembrar que perdas rápidas de peso, como as instituídas com as dietas de muito baixa caloria (VLCD) e as perdas após cirurgias bariátricas, devido à cetonemia que causam, cursam com a redução na excreção renal de ácido úrico, podendo causar aumento transitório em seu nível sérico, sendo inclusive um fator de risco para ataques de gota. Portanto, o recomendado para pacientes com níveis séricos muito altos de ácido úrico é uma perda de peso lenta e gradual, não superior a 1 kg por semana.

Sugestões de leitura

Aftab SAS, Kumar S, Barber TM. The role of obesity and tape 2 diabetes mellitus in the development of male obesity associated secondary hypogonadism. *Clinical Endocrinology*. 2013;78:330-7.

Barra CS, Nunes CS, Bernard DCC. Influência da nutrição e obesidade na hiperuricemia e gota. *Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento*. 2007;1(1).

Blouin K, Boivin A, Tchernof A. Androgens and body fat distribution. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008;108(3-5):272-80.

Carvalheira JBC, Zecchin HG, Saad MJA. Vias de sinalização da insulina. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2002;46/4:419-25.

Chalasani N et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American College of Gastroenterology, and the American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012;107:811-26.

Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K et al. The diagnosis and management of no alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases

American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012;5(6).

Dandona P, Dhindsa S. Update: hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes and obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(9):2643-51.

Griffin KA, Kramer H, Bidani AK. Adverse renal consequentes of obesity. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;630:72-93.

Jiménez FL, Bergoderi MC. Obesity and the heart. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(2):140-9.

Legro RS. Obesity and PCOS: implications for diagnosis and treatment. *Semin Reprod Med*. 2012;30(6):496-506.

Peterson SD. Metabolic complications of obesity. *Best Pract Res Clin. Endocrinol Metab*. 2013;27(2):179-93.

Quintão ECR, Nakandakare ER. Lípides do metabolismo à aterosclerose. 1.ed. São Paulo: Sarvier, 2011.

Souza AGP, Cercato C, Mancini MC, Halpern A. Obesity and obstructive sleep apnea-hipopnea syndrome. *Obes Rev*. 2008;9(4):340-54.

Younossi ZM. Review article: current management of non-alcoholic fatty liver dissesse and non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 28:2-12.

79

Eixos Hormonais na Obesidade

Introdução

Os distúrbios hormonais podem levar à obesidade, e esta, por sua vez, também pode desencadear distúrbios hormonais. Apesar de apenas 2 a 3% dos obesos terem causas hormonais para o seu excesso de peso, uma vez que a principal causa da obesidade é a combinação de dieta hipercalórica com sedentarismo, sabe-se que as consequências hormonais do excesso de peso não são tão raras, de modo que é muito comum serem encontradas alterações laboratoriais hormonais típicas dos obesos passíveis de reversão completa com a perda de peso. São apresentados a seguir alguns exemplos dessas alterações.

Eixo somatotrófico

Na obesidade, os níveis de hormônio do crescimento (GH) e a resposta deste ao estímulo são menores que no paciente magro, tanto em relação ao pico sérico do hormônio quanto à área sob a curva de GH. No entanto, os níveis de fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) e IGFBP3 (proteína de ligação ao fator de crescimento semelhante à insulina 3) na obesidade são normais. A hiperinsulinemia do obeso provoca maior sensibilidade hepática para a produção de IGF-1, mesmo com níveis menores de GH. Portanto, apesar de o nível sérico de GH ser menor, isto não tem repercussão sistêmica e não há necessidade de tratamento, pois os valores de IGF-1 (e, portanto, as consequências do GH) são normais. Além disso, o IGF-1 livre pode ser até discretamente maior, uma vez que a hiperinsulinemia reduz a síntese das proteínas transportadoras, como IGFBP1. Ressaltando-se que todas essas alterações descritas são reversíveis com a perda de peso.

Para exemplificar que os níveis reduzidos de GH na obesidade não têm repercussão

sistêmica, basta lembrar dos casos de crianças obesas. Essas crianças têm altura normal, muitas vezes são até mais altas do que as crianças de mesma idade. Crescem, portanto, normalmente. Caso sejam submetidas a um teste de estímulo para liberação de GH, como o teste de tolerância à insulina (ITT) ou o teste de estímulo com clonidina talvez não respondam adequadamente, pois o eixo central dos obesos tem uma resposta menor ao estímulo do GH. No entanto, seus níveis de IGF-1 são normais, e sua ação manifestada aqui pelo crescimento, encontra-se inalterada. Os casos de crianças obesas com déficit de crescimento devem ser sempre investigados para outras patologias, como síndrome de Cushing, hipotireoidismo, déficit de GH ou pseudo-hipoparatireoidismo.

Por que o GH é mais baixo no indivíduo obeso?

- Ácidos graxos livres (AGL) elevados inibem a liberação de GnRH e de GH
- Insulina elevada inibe a liberação de GH, além de aumentar a síntese de IGF-1, que reduz a síntese de GH por mecanismo de *feedback* negativo
- Os efeitos inibitórios da somatostatina são mais elevados na obesidade
- Maior depuração de GH livre na urina, pela maior taxa de filtração glomerular.

Por que o IGF-1 é normal no obeso (e o IGF-1 livre pode estar até aumentado)?

- Hiperinsulinemia aumenta a síntese de IGF-1
- Hiperinsulinemia reduz a síntese de IGFBP1, aumentando o IGF-1 livre
- Maior sensibilidade hepática à ação do GH em produzir IGF-1
- Dessa maneira, o valor de IGF-1 dos obesos é igual ao dos não obesos.

Consequências do uso de GH recombinante humano em paciente obeso

- Uso não indicado atualmente
- Estudos mostram mudança na composição corporal, com aumento de massa magra e redução de massa gorda e de gordura visceral, mas sem alteração no peso final
- Redução do colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) e melhora do perfil lipídico
- Piora da glicemia e da resistência à insulina
- Edema, artralgias, parestesias

- Crescimento de placas de ateroma e de neoplasias
- Custo muito alto, com necessidade de doses suprafisiológicas.

Eixo corticotrófico

O hipercortisolismo é um distúrbio hormonal que pode causar ganho importante de peso. Isto ocorre, dentre outros fatores, pois o glicocorticoide tem efeito lipogênico em tronco, aumentando o depósito de ácidos graxos e de estoque de gordura dentro dos adipócitos maduros já formados, e tem também efeito adipogênico, aumentando a diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos maduros. O corticoide induz proteólise, causando perda de massa magra, tem efeito orexigênico e de resistência à leptina, cursando com aumento de fome, além de piorar diretamente a ação da insulina, tendo efeito orexigênico adicional. Por fim, o corticoide inibe o hormônio liberador de corticotrofina (CRH), reduzindo a ativação da via anorexigênica POMC/CART (pró opiomelanocortina/transcrito regulado pela cocaína e anfetamina) pelo CRH.

Parece que o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) está muito responsivo nos obesos, com pulsos maiores e mais frequentes de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e maior secreção de cortisol no obeso do que no magro. Para exemplificar sabe-se que o mesmo tipo de estímulo, como o teste da cortrosina ou ITT, é capaz de produzir secreções bem maiores de ACTH e de cortisol em um paciente obeso do que em um paciente magro. Além disso, a utilização de baixa dose de dexametasona pode não ser suficiente para suprimir o cortisol basal de um indivíduo obeso, mas a dexametasona em dose alta continua sendo capaz de suprimir o eixo HHA.

No entanto, parece que essa maior secreção de cortisol é compensada por maior depuração do cortisol, tanto por uma maior taxa de filtração glomerular, com maior excreção de cortisol livre pela urina (isso porque a globulina ligadora de cortisol [CBG] é menor no indivíduo obeso e a quantidade de cortisol livre filtrada fica também maior), quanto pela maior concentração de receptores para glicocorticoides no tecido adiposo visceral. Assim, as concentrações séricas de cortisol e de ACTH são iguais em magros e obesos, não havendo hipercortisolismo laboratorial. Além disso, o ritmo circadiano de produção do cortisol não é alterado nos indivíduos obesos.

Apesar de, laboratorialmente, os valores de cortisol dos obesos serem iguais aos

dos não obesos, clinicamente os obesos podem apresentar muitas das características de um indivíduo com síndrome de Cushing, como giba cervical, aumento de gordura visceral, estrias, hiperandrogenismo, resistência à insulina, dislipidemia, hipertensão, entre outros. Por isso, os indivíduos obesos podem mimetizar um quadro de pseudo-Cushing. E isto pode acontecer pois sabe-se que o tecido adiposo visceral tem muito mais receptores para glicocorticoides do que os outros tecidos, além de terem uma densidade muito maior da enzima 11-beta-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1 (11-beta-HSD1), que reativa a cortisona localmente em cortisol. Sendo assim, quanto maior a adiposidade visceral do indivíduo (obesidade androide), maior a concentração local de cortisol ("hipercortisolismo omental") e maior a ação local do cortisol no seu tecido adiposo, estimulando a lipólise periférica, a lipogênese central (diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos, estímulo à hipertrofia e hiperplasia adipocitária), com padrão de redistribuição de gordura, aumento de lipólise e de AGL circulantes, aumento da resistência à insulina, estímulo ao ambiente inflamatório sistêmico, entre outros efeitos metabólicos muito deletérios do excesso local de cortisol. Na atualidade, considera-se que os melhores exames laboratoriais para diferenciar a síndrome de Cushing verdadeira da pseudo-Cushing do indivíduo obeso são os testes dinâmicos de CRH pós-dexametasona e o teste do DDAVP (desmopressina).

Além disso, existem alguns polimorfismos diferentes de receptores para glicocorticoides, sendo alguns tipos de receptores mais e outros menos sensíveis à ação do cortisol. Muitos indivíduos com quadro de obesidade do tipo androide associada à síndrome metabólica podem, na verdade, ser portadores também de polimorfismos que aumentem a sensibilidade tecidual a uma mesma concentração sérica de cortisol.

Estudos feitos com ratos mostraram que quanto maior a expressão de 11-beta-HSD1, mais eles desenvolvem obesidade e síndrome metabólica. Alémdisso, ratos obesos, quando comparados aos magros, apresentam atividade muito maior de 11-beta-HSD1, proporcional à quantidade de gordura corporal, além de maior resistência insulínica e níveis maiores de citocinas inflamatórias. Portanto, parece que o aumento da expressão dessa enzima no tecido adiposo visceral pode contribuir tanto para a gênese quanto para a perpetuação da obesidade. Inibidores seletivos dessa enzima estão em estudo como alvos promissores para o tratamento da obesidade e da síndrome metabólica.

Resumindo, no obeso, o eixo HHA está mais ativado, havendo maior produção de ACTH e cortisol, mas também há maior depuração do cortisol, de modo que os níveis séricos desse hormônio são normais. No entanto, clinicamente pode haver certa semelhança com quadros de hipercortisolismo, haja vista que apesar de os níveis séricos do cortisol serem os mesmos dos indivíduos magros, a quantidade de receptores de glicocorticoides no tecido adiposo visceral é muito maior e, portanto, seus efeitos serão ainda mais pronunciados nos pacientes obesos.

Eixo tireotrófico

Em até 25% dos obesos com indicação de cirurgia bariátrica ocorre um aumento discreto do hormônio tireoestimulante (TSH), geralmente não passando de 10 mUIℓ, com os valores de tiroxina (T4) e T4 livre normais, podendo haver aumento discreto de tri-iodotironina (T3) e redução de T3 reversa (T3r). Além disso, quanto maior o índice de massa corporal (IMC), maior o TSH. No entanto, de modo semelhante às outra alterações hormonais da obesidade descritas anteriormente, sabe-se que estas alterações do eixo tireotrófico também revertem completamente com a perda de peso.

Fisiopatologia do aumento de TSH no indivíduo obeso

Leptina aumentada estimula o hipotálamo a aumentar a secreção de hormônio liberador de tireotrofina (TRH). Aparentemente, a leptina e o TSH têm ritmos circadianos muito semelhantes, havendo aumento de TSH quando a leptina está elevada, e queda de TSH quando a leptina está baixa.

Aumento da atividade da deiodinase tipo 1 (aumentando a conversão de T4 em T3) e redução da atividade da deiodinase tipo 3 (que inativa T4 em T3r). O organismo humano tenta aumentar a taxa metabólica em estados alimentados, e reduzir a taxa metabólica em estados de jejum, e parte desse mecanismo ocorre via modulação da atividade das deiodinases:

- No jejum: ativação da deiodinase tipo 3 e inativação da deiodinase tipo 1 (reduz T3 aumenta T3r)
- Pós-prandial: ativação da deiodinase tipo 1 e inativação da deiodinase tipo 3 (aume T3 e reduz T3r) – o mesmo mecanismo ocorre na obesidade, quando o estoque

energético está em excesso.

Talvez estes sejam mecanismos do próprio organismo para tentar aumentar a taxa metabólica basal nas pessoas com excesso de reserva adiposa. Com a perda de peso, o TSH volta a cair e a T3 também retorna aos valores comparáveis aos dos indivíduos magros.

Apesar de poder haver esse aumento discreto de T3 e queda discreta de T3r na obesidade, a alteração do eixo tireotrófico mais encontrada na obesidade é o aumento puro do TSH, que se reverte completamente com a perda de peso.

Eixo gonadotrófico

O eixo gonadotrófico está descrito no Capítulo 78 – Obesidades e suas Comorbidades.

Sugestões de leitura

Braudrand R. et al. Tejido graso como modulados endocrino. *Rev Med Chile.* 2010;138:1294-1301.

Chikunguwo S et al. Influence of obesity and surgical weight loss on thyroid hormone levels. *Surg Obes Relat Dis.* 2007;3(6):631-5.

Lordelo RA, Mancini MC, Cercato C, Halpern A. Hormonal axes in obesity: cause or effect? *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51(1):34-41.

Mancini MC et al. Effect of growth bypass on spontaneous growth hormone and ghrelin release profiles. *Obesity.* 2006;14(3).

Salehi M. et al. *Obesity and cortisol status. Horm Metab Res.* 2005;37(4):193-7.

80

Métodos de Avaliação da Composição Corporal

Introdução

Para melhor avaliar as características da composição corporal de um indivíduo, existem atualmente vários métodos. Alguns são mais simples e, portanto, mais baratos e disponíveis, mas não tão acurados. Já os métodos mais precisos são mais caros e não amplamente disponíveis.

Estão descritas, a seguir, as características dos principais métodos de avaliação corporal disponíveis na atualidade.

Dados antropométricos

Índice de massa corporal (IMC)

Corresponde ao peso dividido pela altura ao quadrado. É um método simples e prático, pois necessita apenas de uma balança, um estadiômetro e uma calculadora para ser realizado.

Não diferencia massa magra de massa gorda, portanto, não diz se o paciente tem um "peso bom" ou um "peso ruim", diz apenas se encontra-se leve ou pesado. Além disso, não mostra a distribuição da gordura corporal.

Para um mesmo IMC, geralmente homens apresentam menos massa gorda que mulheres, orientais apresentam mais massa gorda que ocidentais e atletas têm menos massa gorda que sedentários. Portanto, ter o mesmo IMC não significa ter a mesma composição corporal, podendo variar de maneira considerável de um indivíduo para outro.

Trata-se de um método específico, mas pouco sensível. Isso acontece, porque até 30% das pessoas com IMC normal apresentam excesso de massa gorda, quando avaliadas por bioimpedância ou algum outro método de quantificação de gordura corporal. Portanto, mesmo pessoas com IMC dentro da normalidade devem ser submetidas a um método complementar para melhor avaliação da composição corporal e quantificação da massa gorda.

Valores de referência do IMC (kg/m^2) são:

- < 16: desnutrição grau 3
- 16 a 16,9: desnutrição grau 2
- 17 a 18,4: desnutrição grau 1
- 18,5 a 24,9: normal
- 25 a 29,9: sobrepeso
- 30 a 34,9: obesidade grau 1
- 35 a 39,9: obesidade grau 2
- 40 a 49,9: obesidade grau 3 (obesidade mórbida)
- 50 a 59,9: superobesos
- > 60: supersuperobesos.

Para pacientes idosos com mais de 75 anos, considera-se normal um valor de IMC até 26,9 conforme dados do Ministério da Saúde no Brasil. Isso porque estudos mostraram que na faixa etária idosa, a mortalidade só aumenta para valores de IMC um pouco maiores do que o valor de normalidade para a população jovem. Assim, para o indivíduo acima de 75 anos, considera-se sobrepeso um IMC entre 27 e 29,9, e obesidade grau 1 a partir do IMC de 30.

Medida da circunferência abdominal

É a medida da circunferência que passa no ponto médio entre o último arco costal e a crista ilíaca. Tem alta correlação com gordura corporal total e é considerada aumentada nos valores > 80 cm (mulheres) e > 94 cm (homens) – níveis recomendados pela International Diabetes Federation (IDF) para sul-americanos.

Considera-se CA muito aumentada quando > 88 cm (mulheres) e > 102 cm (homens) – níveis recomendados pela National Cholesterol Education Program Adult Treatment

Panel III (NCEP-ATP III).

Relação cintura/quadril

É o valor resultante da divisão entre as circunferências abdominal e de quadril. Trata-se de uma relação que tenta estimar a distribuição do tecido gorduroso. Uma relação aumentada indicaria maior risco, pois haveria maior deposição de tecido adiposo na região abdominal (mais tecido visceral).

Existem algumas maneiras de medir a circunferência de quadril. Alguns autores consideram que ela deve ser medida no maior diâmetro da região glútea que passa na linha transtrocanteriana, outros consideram que ela deve ser medida na linha que passa entre as duas cristas ilíacas.

Valores aumentados são: > 0,85 (mulheres) e > 0,90 (homens).

Medida da circunferência do braço

Deve ser medida no ponto médio entre o acrômio e o olécrano.

Medida da circunferência da coxa

Alguns sugerem sua medida no ponto médio entre a prega glútea e a patela; outros sugerem logo abaixo da prega glútea. O importante é que seja medida sempre no mesmo ponto, para que haja um mesmo padrão para comparação.

Medida da circunferência da panturrilha

Deve ser medida no maior diâmetro da panturrilha.

Diâmetro sagital abdominal

Deve ser medido com o paciente deitado. Mede-se a altura lateral do abdome, que consiste na distância entre a altura da crista ilíaca e a altura máxima do abdome com o paciente deitado, sem pressioná-lo.

Medida das pregas cutâneas

É um método simples, prático e portátil de tentativa de mensuração da porcentagem de gordura corporal. É necessário que seja adquirido um aparelho (adipômetro) e feito o treinamento do avaliador. São utilizadas algumas fórmulas para se chegar ao percentual

de gordura do paciente. Existem atualmente mais de 100 fórmulas disponíveis para estimar o percentual de gordura corporal conforme a espessura das principais pregas cutâneas do indivíduo.

Teoricamente, a espessura da prega cutânea teria relação com a gordura corporal total. No entanto, na prática elas refletem apenas os depósitos de gordura subcutânea e não a visceral, que, por sua vez, é a mais associada a risco metabólico. As pregas mais centrais (como a subescapular) refletem melhor o risco cardiovascular do que as pregas mais periféricas, como as medidas nos membros

Pontos desfavoráveis da medida de prega cutânea

Além de ser examinador dependente, pois é preciso que a medição seja feita exatamente no mesmo ponto e com a mesma técnica para que não ocorram diferenças muito grosseiras entre exames consecutivos, é uma técnica que depende do adipômetro, da técnica e da fórmula utilizados. Não mede a gordura corporal total, nem a gordura visceral. Apenas estima esses valores com base no achado de percentual de gordura dos locais examinados. Em indivíduos mais obesos e mais musculosos, a gordura subcutânea pode ser mais difícil de ser diferenciada da camada muscular na hora da aferição, o que pode acarretar erros de medida da espessura da prega. Habitualmente, são nove as pregas cutâneas consideradas:

- Subescapular: 2 cm abaixo do ângulo inferior da escápula, medida obliquamente no mesmo trajeto da costela
- Tricipital: face posterior do braço, no ponto médio entre acrômio e olécrano, medid no eixo longitudinal
- Bicipital: face anterior do braço, medida na maior circunferência do braço ou no po médio entre acrômio e olécrano, medido no eixo longitudinal
- Peitoral: ponto médio entre axila e mamilo, no eixo oblíquo
- Axilar média: cruzamento entre linha axilar média e linha imaginária que passaria sobre o apêndice xifoide; medida obliquamente no sentido das costelas
- Suprailíaca: 3 cm acima da crista ilíaca anterior, sob a linha axilar anterior, medida obliquamente
- Abdominal: 2 cm à direita da cicatriz umbilical, no eixo longitudinal
- Coxa anterior: ponto médio entre trocânter e epicôndilo medial do fêmur, medido no

eixo longitudinal

- Panturrilha média: paciente sentado, com joelho fletido a 90°, pés sem apoio sobre o solo, tornozelo em posição anatômica. Deve-se medir na maior circunferência da perna, na face medial da perna, com o polegar tocando a face medial da tíbia, no eixo longitudinal.

Conforme o valor em milímetros das pregas cutâneas, existem fórmulas para estimar a porcentagem de gordura corporal de acordo com a soma de quatro pregas principais. A seguir um exemplo de fórmula:

Para homens: %G = (somatório das 4 dobras × 0,153) + 5,783

Para mulheres: %G = (somatório das 4 dobras × 0,213) + 7,9

As quatro dobras a serem consideradas são: subescapular, tríceps, abdominal e suprailíaca.

Existem tabelas que mostram o valor considerado normal para porcentagem de gordura corporal e de massa livre de gordura para homens e mulheres conforme a idade (Tabela 80.1).

Dados vindos de exames complementares

Peso hidrostático

O peso hidrostático é aferido com a submersão do indivíduo em uma grande piscina. Conhecendo o peso da pessoa e o seu volume (calculado pelo aumento da altura da água da piscina com a entrada do indivíduo), consegue-se por meio de fórmulas matemáticas chegar à composição corporal e à porcentagem de gordura corporal daquele indivíduo.

Esse cálculo baseia-se no princípio de que o corpo humano é composto por dois compartimentos: massa gorda e massa magra. A massa gorda tem densidade aproximada de 0,9 g/cm^3 e a massa magra tem densidade aproximada de 1,1 g/cm^3.

Dividindo-se o peso da pessoa pelo seu volume (calculado na pesagem hidrostática), tem-se a densidade, de modo que se pode utilizar fórmulas com regras de 3 até chegar ao peso total em massa gorda e em massa magra.

É um método inócuo, não invasivo, de alta reprodutibilidade. No entanto, depende da aquisição da aparelhagem para a pesagem hidrostática, sendo necessário que a pessoa consiga ficar submersa na água para o cálculo do seu volume total. Portanto, não é um método prático.

Bioimpedância

Calcula a composição corporal por meio da avaliação da resistência que os diversos segmentos corporais exercem à passagem de uma corrente elétrica de baixa intensidade (800 mA) em determinada frequência entre dois eletrodos corporais.

Quanto maior a resistência elétrica, isto é, a dificuldade para a passagem da corrente elétrica, maior a massa gorda do indivíduo, uma vez que a gordura é má condutora de eletricidade. Quanto maior a massa magra do indivíduo, menor será a resistência elétrica à passagem da corrente, uma vez que a massa muscular é rica em água, que por sua vez é uma ótima condutora de eletricidade. Por isso, o ideal é que o paciente esteja sem nenhuma joia, metal, anel, brinco, *piercing* etc. no momento da realização do exame, pois o metal é um bom condutor de eletricidade, podendo causar uma falsa redução no percentual de gordura do indivíduo.

Avalia também a reatância, isto é, a propriedade de armazenar a corrente elétrica por um período antes de liberá-la. Ela ocorre quando a corrente elétrica passa pelas membranas celulares que, por terem um componente lipídico, retêm a corrente elétrica por algum tempo. Quanto maior a reatância, maior a massa magra (células musculares).

Tabela 80.1 Composição corporal populacional (não atletas).

Homens			Mulheres		
Idade (anos)	Gordura (%)	MLG (%)	Idade (anos)	Gordura (%)	MLG (%)
< 31	12 a 18	81 a 88	< 31	20 a 26	74 a 80
31 a 40	13 a 19	81 a 87	31 a 40	21 a 27	73 a 79
41 a 50	14 a 20	80 a 86	41 a 50	22 a 28	72 a 78
51 a 60	16 a 20	80 a 84	51 a 60	22 a 30	70 a 78

> 60	17 a 20	79 a 83	> 60	22 a 31	69 a 78

MLG = massa livre de gordura.
Fonte: Associação Brasileira de Nutrologia.

Ao desenhar um gráfico com a resistência na abscissa e com a reatância na ordenada, pode-se traçar uma linha que vai do ponto 0,0 até o ponto em que se encontra a composição corporal do paciente naquele momento. Esta linha se chama impedância, e faz um ângulo com a abscissa, que é chamado ângulo de fase. Quanto maior o ângulo de fase, melhor (significa que tem alta reatância e baixa resistência, ou seja muita massa magra e pouca massa gorda). Com o envelhecimento, o ângulo de fase vai naturalmente diminuindo. O ápice do ângulo de fase ocorre entre 20 e 40 anos de idade.

Divide-se o organismo em dois compartimentos: massa gorda e massa livre de gordura. Mede-se inicialmente a massa livre de gordura, que tem baixa resistência e alta condutividade elétrica. A massa livre de gordura é dividida entre massa celular corporal (componentes dentro das células – água intracelular, proteína visceral) e massa extracelular (água extracelular, osso). A massa gorda também é dividida entre tecido adiposo subcutâneo e tecido adiposo visceral.

Para conseguir diferenciar o que é componente intracelular e extracelular, é necessário que o aparelho de bioimpedância seja multifrequência. Caso contrário esses valores serão todos apenas estimados conforme gráficos e tabelas preexistentes, e não realmente medidos. Considera-se que a massa livre de gordura é composta de aproximadamente 73% de água, dependendo do sexo e da idade, e 44% está situada no intracelular e 29% no extracelular. Estas são as porcentagens utilizadas para cálculo estimativo no caso dos aparelhos unifrequência. Depois, faz-se um cálculo para medida indireta da massa gorda (somatório de gordura visceral e subcutânea).

O aparelho de bioimpedância pode ser mono ou multifrequência. As frequências mais altas (> 200 kHz) passam dentro da célula, e as frequências mais baixas (< 50 kHz) passam no meio extracelular. Portanto, quando se analisa em uma bioimpedância de monofrequência (em que geralmente se utiliza apenas a baixa frequência em torno de 50 kHz), a acurácia é menor ao se diferenciar a água intra e extracelular, pois mede apenas a água extracelular, e a partir desse resultado ela precisa estimar o valor

também da água intracelular. Justifica-se, portanto, a maior acurácia dos equipamentos multifrequência (que geralmente avaliam até 1.000 kHz), pois estes conseguem realmente aferir a água intra e extracelular, e não apenas estimar o valor por meio de fórmulas. Quanto mais frequências avaliadas, maior a acurácia do aparelho de bioimpedância.

Os equipamentos com monofrequência utilizam apenas quatro eletrodos, enquanto os equipamentos multifrequência utilizam oito.

Os eletrodos podem ser fixos, em equipamentos maiores, ou móveis, em equipamentos menores e portáteis, em que se colocam os eletrodos, fixando-os na pele, como os eletrodos de um eletrocardiograma. Os fixos são melhores, pois a distância entre eles será sempre a mesma, enquanto nos eletrodos móveis pode-se variar essa distância a cada vez que são colocados na pele de um novo paciente.

Os aparelhos podem ser bipolares, tetrapolares ou octapolares, dependendo da quantidade de polos elétricos presentes no aparelho. Os aparelhos de maior acurácia são octapolares, tendo dois polos elétricos em cada mão e dois em cada pé. Quanto mais polos, melhor a acurácia do exame, pois é possível avaliar o corpo de forma segmentar, fazendo realmente uma análise individual de cada membro, e não medindo apenas um segmento e extrapolando esse resultado para o resto do organismo. A distribuição das massas magra e gorda pode ser muito diferente entre os membros e o tronco, especialmente em caso de atletas, quando pode ser muito importante e de muita valia saber como está a distribuição de massa magra em determinado segmento, como especificamente nos membros superiores, no caso de atletas que utilizam muito os braços, ou nos membros inferiores, no caso de atletas que utilizam muito as pernas.

É um método prático, reprodutível e não dependente de operador. Pode sofrer interferência de alimentação, ingesta de líquidos, atividade física, edema corporal e uso de diuréticos.

Recomendações antes do exame são: jejum de 4 h, não praticar atividade física 12 h antes da realização do exame, não usar diuréticos por 7 dias, urinar 30 min antes do exame. Idealmente deve ser realizado entre o 7º e 21º dia do ciclo menstrual, quando há menos edema.

Além disso, faz o diagnóstico de obesidade pelo critério do IMC e também pela porcentagem de gordura corporal. O valor de referência depende de cada aparelho, mas

costuma ser algo em torno de 18 a 28% para mulheres e 10 a 20% para homens.

É um ótimo método para fazer seguimento de pacientes em programa de perda de peso, pois o ideal é que a perda seja, no máximo, de 25% sob a forma de massa magra, e de pelo menos 75% de massa gorda.

O resultado da bioimpedância pode fornecer as seguintes informações: peso, altura, IMC, água intra e extracelular, minerais, proteínas, massa de músculo esquelético, massa de gordura, área de gordura visceral, porcentagem de gordura corporal, relação cintura/quadril, porcentagem de água corporal em cada segmento do corpo, valores de peso e de medidas ideais para a altura, além de uma análise comparativa com dados anteriores.

Pacientes em uso de marca-passo têm contraindicação à sua realização.

Densitometria de corpo inteiro

A densitometria óssea de dupla energia (DEXA) é tradicionalmente o método padrão-ouro para avaliação da composição corporal, por ter elevada acurácia e reprodutibilidade. No entanto, estudos recentes mostraram que a avaliação de composição corporal pela bioimpedância InBody 720 mostra resultados comparáveis e equivalentes aos da DEXA.

Pelas diferenças de atenuação, consegue-se diferenciar massa óssea, massa magra livre de massa óssea e massa gorda. Avalia tanto a distribuição de gordura total quanto regionalizada, podendo também diferenciar a gordura subcutânea da visceral. Deve ser comparada sempre utilizando-se o mesmo aparelho.

Seus inconvenientes são: limite de peso (150 kg) e de largura do indivíduo e exposição à radiação (baixa dose).

Ultrassonografia

Pode mapear espessura da gordura e de músculos de determinadas regiões, estimando a massa gorda.

Diferencia gordura subcutânea de visceral no abdome.

Localiza depósitos ectópicos de gordura como esteatose hepática e gordura infiltrada no tecido muscular.

Tomografia computadorizada (TC)

É um método que também consegue fazer a diferenciação da gordura subcutânea da visceral, porém com alto custo e muita radiação.

Ressonância magnética

Pode ser utilizada para determinar adiposidade em abdome por meio da atenuação dos tecidos. Assim como a TC, diferencia a gordura subcutânea da visceral, porém tem custo muito elevado.

Tomografia por emissão de pósitron (PET)

Tem o diferencial de poder distinguir o tecido adiposo branco do tecido adiposo marrom a partir da atividade metabólica de cada tecido.

Alto custo e alta radiação são suas desvantagens.

Sugestões de leitura

Halpern A. Mancini MC. Manual de obesidade para o clínico. São Paulo: Roca; 2002.

Melmed S. Obesity. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams textbook of endocrinology.* 12.ed. Philadelphia: Saunders; 2011.

National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults – The evidence report. *Obes Res.* 1998;6(suppl. 2):51S-209S.

Ozhan H, Alemdar R, Caglar O et al. Performance of bioelectrical impedance analysis in the diagnosis of metabolic syndrome. *J Investig Med*. 2012;60(3):587-91.

Tallroth K, Kettunen JA, Kujala UM. Reproducibility of regional DEXA examinations of abdominal fat and lean tissue. *Obes Facts.* 2013;6(2):203-10.

81

Avaliação do Gasto Energético Basal

Introdução

O gasto energético basal (GEB) é aquele aferido quando o indivíduo acaba de acordar e ainda permanece em repouso, deitado na cama. Portanto é difícil de medir, pois teria de ser aferido antes de a pessoa se levantar da cama. Devido a essa dificuldade, o GEB geralmente é estimado por fórmulas, como a de Harris-Benedict. O que costuma ser medido de fato é o gasto energético de repouso (GER), após o paciente já ter se levantado, ido ao hospital e lá ficar deitado em repouso por 30 a 40 min, para depois fazer o exame. Ou seja, o paciente já se levantou e fez algumas atividades durante o dia. Por isso, o GER é um pouco maior, cerca de 3% maior que o GEB.

O gasto energético total (GET) de um indivíduo é composto por cerca de:

- 70 a 75% correspondentes ao GER, o que pode variar de acordo com sexo, idade, quantidade de massa magra, função tireoidiana, genética e ativação simpática
- 15 a 20% correspondentes à atividade física, que varia de acordo com o tipo, a intensidade, o tempo e a frequência da atividade realizada
- 10% correspondentes à termogênese alimentar, isto é, energia gasta para a digestão e metabolização dos alimentos. Depende da quantidade e composição dos alimentos consumidos, de sua temperatura e da quantidade de proteínas nos alimentos (que são os macronutrientes de digestão mais difícil).

Existem algumas maneiras para tentar estimar a quantidade de energia gasta diariamente pelo organismo, ou seja, o GET.

Fórmulas e equações

As fórmulas são a maneira mais simples, prática e barata de estimar o gasto energético

de um indivíduo. O problema é que essas fórmulas não levam em consideração a genética, nem a composição corporal, mas apenas o peso e a altura, e, às vezes, a idade e o sexo. Dessa maneira, a aplicação das fórmulas em obesos superestima o gasto se utilizar o peso real do indivíduo e, por outro lado, subestima o gasto se utilizar o peso ideal, uma vez que essas fórmulas foram desenvolvidas com base na população com peso normal. Para o desenvolvimento da fórmula de Harris-Benedict, por exemplo, apenas 5% da população estudada era obesa. São exemplos de fórmulas:

- Fórmula da Organização Mundial da Saúde (OMS) ou de Harris-Benedict:
  - Homens: 66,5 + 13,7 × (peso em kg) + 5 × (altura em cm) – 6,8 × (idade em anos
  - Mulheres: 655,1 + 9,6 × (peso em kg) + 1,7 × (altura em cm) – 4,7 × (idade em anos)
  - Multiplicar o resultado final pelo fator de atividade:
    - 1,1, se sedentário
    - 1,3, se pratica exercícios físicos leves 1 a 3 vezes/semana
    - 1,5, se pratica exercícios moderados 3 a 5 vezes/semana
    - 1,7, se pratica exercícios intensos 6 a 7 vezes/semana
    - 1,9, se é extremamente ativo, pratica exercícios intensos 2 vezes/dia ou é atleta profissional
- Fórmula do Instituto Americano de Medicina:
  - Homens: 662 – 9,53 × idade + nível de atividade física × (15,91 × peso em kg + 539,6 × estatura em metros)
  - Mulheres: 354 – 6,91 × idade + nível de atividade física × (9,36 × peso + 726 × estatura)
  - Multiplicar o resultado final pelo fator de atividade:
    - 1 = sentado o dia todo ou acamado
    - 1,1 = anda um pouco, mas o trabalho é sentado, sedentário
    - 1,25 = atividade física 3 vezes/semana com 1 h de duração
    - 1,48 = atividade física intensa, serviços pesados ou esporte todos os dias
- Tabelas de kcal/kg/dia (para pessoas eutróficas, sugere-se que o GET seja de cerca 25 a 35 kcal/kg/dia)
- Fórmula de Schofield

- Fórmula da Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação (FAO)/OMS
- Fórmula de Cunninghan.

Apesar da praticidade dessas fórmulas, muitas vezes elas podem superestimar ou subestimar o gasto energético de um indivíduo, uma vez que levam em consideração seu peso total, mas sabe-se que o GET será maior nos indivíduos que tiverem mais massa muscular, e menor nos indivíduos com menos massa muscular. Assim, aparelhos com a função de avaliação da composição corporal, como os de bioimpedância, conseguem mostrar o resultado do GEB com uma acurácia maior do que o valor encontrado nas fórmulas, uma vez que o cálculo do GEB realizado pelas fórmulas dos aparelhos de bioimpedância já leva em consideração quanto do peso daquele indivíduo corresponde às massas muscular, gorda, óssea e à água.

No entanto, a maneira ideal para medir o gasto energético do indivíduo seria a medida direta ou indireta da produção de calor por esse indivíduo. Para isso, foram desenvolvidos os métodos de calorimetria direta, que consiste na medida direta da produção de calor pelo organismo, um método muito caro e não realizado no Brasil; e de calorimetria indireta, em que se mede a quantidade de energia gasta em determinado período de tempo por meio da quantidade de oxigênio (O_2) utilizada e de gás carbônico (CO_2) liberado naquele período.

Calorimetria direta

É o método padrão-ouro para aferir a taxa metabólica de um indivíduo, pois mede diretamente a quantidade de calor perdida para o ambiente em um determinado intervalo de tempo.

Utiliza-se uma câmara termicamente isolada, por onde entra e sai uma quantidade de água com fluxo e velocidade conhecidos, e mede-se a temperatura da água na entrada e na saída. Desta maneira, é possível saber a quantidade de calor que o indivíduo produziu e exportou para o meio naquele momento. É um método caro, pouco prático e de disponibilidade limitada, geralmente utilizado apenas para a validação de outros métodos mais práticos. A aparelhagem é cara e o exame leva mais de 1 h.

Calorimetria indireta

É o método mais prático e mais utilizado para aferição da taxa metabólica real do paciente na condição em que ele se encontra durante a realização do exame.

Baseia-se na ideia de que toda a oxidação de nutrientes, seja de lipídios, carboidratos ou gorduras pelo organismo, vai necessitar de determinada quantidade de oxigênio e produzirá determinada quantidade de gás carbônico.

Para essa aferição, faz-se necessário colocar no paciente uma máscara ou um capacete que mede a quantidade de oxigênio inspirada e expirada, a quantidade de gás carbônico inspirada e expirada, e o volume-minuto inspirado, obtendo a medida desses valores a cada 30 s. Com base nessas medidas, o equipamento coloca os valores em várias fórmulas que mostram a energia utilizada naquele período de tempo, e quanto de cada nutriente é utilizado para a produção dessa energia.

Para cada molécula de glicose oxidada, são consumidas seis moléculas de O_2 e produzidas seis moléculas de CO_2 (consumo de O_2 5 produção de CO_2).

Já para a oxidação de um lipídio, consomem-se 78 moléculas de O_2 e produzem-se 55 moléculas de CO_2 (é consumido mais O_2 do que a quantidade de CO_2 produzida) – relação CO_2/O_2 5 0,70.

No caso da oxidação de proteínas, a produção de CO_2 é cerca de 0,8 3 a quantidade de O_2 consumida.

Um dos valores obtidos com a realização de uma calorimetria indireta é o do quociente respiratório, que nada mais é que a quantidade de CO_2 produzida (V_{CO^2}) dividida pela quantidade de O_2 consumida (V_{O^2}). De modo que, se o quociente respiratório (QR) for de cerca de 1 significa que está havendo predominantemente a oxidação de carboidratos. Se o QR estiver em torno de 0,7, isto significa que a oxidação é predominantemente de gorduras, e em torno de 0,8 indica oxidação predominante de aminoácidos. Valores de QR maiores que 1 indicam que o organismo está fazendo lipogênese, enquanto os valores inferiores a 0,7 indicam que o organismo está procedendo à gliconeogênese.

Pessoas que oxidam mais gordura têm mais facilidade em manter o peso, o que é metabolicamente favorável. Já pessoas que oxidam mais carboidratos e menos lipídios têm maior propensão ao ganho de peso, o que é metabolicamente pior. Estudos mostram

que quanto mais calórica é a dieta, menor é a oxidação de lipídios, e maior a oxidação dos carboidratos. Por outro lado, quanto mais restrita é a dieta, maior é a oxidação de lipídios e menor a oxidação de carboidratos.

Desta maneira, a calorimetria indireta é um exame muito útil, pois possibilita a medida do gasto energético real do paciente, o cálculo da taxa de oxidação dos substratos, proporcionando uma oferta adequada de calorias totais e de cada substrato energético necessário. Pacientes que gastam 10% a menos do que o predito pelas fórmulas são considerados hipometabólicos. Já os pacientes que gastam 10% a mais do que o predito pelas fórmulas são considerados hipermetabólicos.

No entanto, deve-se sempre considerar que determinadas situações podem falsear o resultado de uma calorimetria indireta, como a presença de doenças pulmonares, pela dificuldade de troca gasosa na membrana alveolar, e alterações do equilíbrio ácido básico, como no caso de pacientes muito ansiosos, taquipneicos, entre outros.

O preparo ideal para a realização de calorimetria indireta consiste em:

- Alimentação habitual nos últimos 3 a 4 dias
- Jejum de 12 h, para evitar a interferência da termogênese alimentar
- Repouso de 30 min em um ambiente calmo, tranquilo e com pouca luz
- Deve-se ligar o monitor cerca de 30 min antes de iniciar o exame, para se obter um estado de equilíbrio
- O gasto energético é medido por 5 a 20 min. Geralmente, o exame leva 30 min, e os primeiros minutos são desprezados na interpretação, sendo considerada apenas a segunda metade do exame.

Água duplamente marcada

É um método caro, no qual se utiliza água com um isótopo de O_2 e um de hidrogênio (H_2) marcados. A pessoa ingere determinada quantidade de água com esses isótopos marcados. Essa água vai se misturar com a água corporal do indivíduo. Então, a concentração desses isótopos marcados é quantificada ao longo do tempo em um fluido corporal, a urina, por exemplo. De acordo com a diferença de queda de concentração do H_2 e do O_2 marcados, consegue-se estimar quanto de CO_2 foi produzido e quanto de energia foi gasta. Desta maneira, calcula-se o valor total de energia gasta naquele

intervalo de tempo, que pode variar entre 2 e 20 dias. Ou seja, calcula-se aqui o gasto calórico total, e não apenas o gasto basal ou o de repouso, e calcula-se o gasto energético por longos períodos, em vez de apenas minutos ou horas.

É um método muito bom, mas oneroso, pois necessita de uma máquina cara e de radioisótopos. Além do mais, não é um método invasivo, e o paciente pode permanecer não confinado, livre e mantendo suas atividades diárias normalmente, enquanto faz o exame, sem nenhum tipo de restrição.

Geralmente, este método é utilizado apenas para a realização de pesquisas.

Sugestões de leitura

Dias ACF et al. Gasto energético avaliado pela calorimetria indireta. *Projeto Diretrizes*. 2009.

Mancini MC et al. *Tratado de obesidade*. São Paulo: Guanabara Koogan, 2010.

Melmed S. Obesity. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams textbook of endocrinology*. 12.ed. Philadelphia: Saunders, 2011.

Rodrigues AE et al. Padronização do gasto metabólico de repouso e proposta de nova equação para uma populaçã feminina. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2010:54(5).

Westphal AB et al. Contribution of individual organ mass loss to weight loss-associated decline in resting energy expenditure. *Am J Clin Nutr*. 2009;90:993-1001.

82

Condução do Tratamento de Paciente Obeso

Introdução

O tratamento da obesidade deve ser sempre baseado em um conjunto de elementos:

- Dieta
- Exercício físico
- Tratamento medicamentoso (este nem sempre é necessário)
- Tratamento cirúrgico (para casos refratários)
- Apoio psicoterápico, reestruturação cognitiva e apoio social.

Dieta

A orientação dietética é fundamental no tratamento da obesidade, sendo o principal e fundamental fator no sucesso terapêutico, uma vez que a perda de peso será a consequência de uma ingestão calórica quantitativamente menor que o gasto energético diário. As orientações sobre como prescrever uma dieta adequada para cada paciente estão explicitadas no Capítulo 83 – Programação de Plano Alimentar para o Paciente.

Exercício físico

O exercício físico é fundamental não só para a obtenção da perda de peso desejada, mas principalmente para a manutenção do peso perdido. Vários estudos mostram que a atividade física é um dos principais fatores que determinam se a pessoa conseguirá manter ou não o peso perdido. O exercício físico favorece o balanço energético negativo, promove lipólise, aumenta a sensibilidade à insulina e a produção de

adiponectina, assim como reduz a síntese de adipocinas pró-inflamatórias.

O exercício físico é importante por alguns fatores. Inicialmente, promove a queima calórica acelerada durante o período em que a atividade física é realizada. A depender da intensidade e do tempo de atividade física realizada, o exercício físico pode aumentar o gasto energético total diário até o dobro de quando comparado com o gasto energético de repouso.

Em segundo lugar, a atividade física ajuda a aumentar o trofismo muscular, reduzindo a perda de massa magra durante as dietas restritivas, de modo a evitar que o organismo reduza muito o seu metabolismo basal com a perda de peso, uma vez que a quantidade de tecido muscular é um dos principais fatores que determina o gasto metabólico basal do indivíduo. Pessoas que fazem dieta restritiva sem atividade física podem ter uma perda de massa magra correspondente a aproximadamente 50% da perda de peso total, de modo que, pela perda de massa muscular, passam a ter uma queda da taxa metabólica basal à medida que emagrecem, até chegar um momento de platô em que, mesmo fazendo a mesma dieta restritiva, elas não se conseguem mais obter perda ponderal, já que a queima calórica total diária diminuiu. Quando se realiza atividade física, consegue-se reduzir a perda de massa magra para menos de 25% da perda ponderal total, de modo a evitar que a queda da taxa metabólica basal seja tão acentuada com a dieta, retardando assim o aparecimento do platô da perda de peso.

Em terceiro lugar, mas não menos importante, a realização de atividade física aeróbica em moderada quantidade produz aumento da taxa metabólica basal, que pode permanecer mais elevada por até 48 h após a realização do exercício físico. Ou seja, o aumento do gasto energético não ocorre apenas durante o momento em que o exercício é realizado, mas permanece elevado nos próximos 2 dias. Por isso, a realização de atividade física é uma maneira de "enganar" o organismo, mantendo sua queima calórica maior ou pelo menos não tão baixa como deveria estar, mesmo em vigência de uma redução da ingesta calórica, uma vez que as dietas restritivas causam redução da taxa metabólica basal. Além disso, há todos os benefícios cardiometabólicos dos exercícios físicos em reduzir o risco cardiovascular, diabetes, hipertensão arterial, dislipidemia, entre tantos outros fatores de risco de morbimortalidade de diversas causas.

Estudos mostram que, para prevenir o ganho de peso e favorecer a manutenção de

peso, a realização de 150 a 200 min semanais de atividade física de intensidade moderada são suficientes (p. ex., 1 h de exercício 3 vezes na semana), o que corresponde a um gasto de 1.000 a 2.000 kcal/semana pela atividade física. Já para promover perda de peso, a quantidade de exercício físico prescrita deve ser maior, algo em torno de 225 a 420 min/semana de exercício de intensidade moderada (p. ex., 1 h de exercício 5 a 7 vezes na semana).

Os exercícios aeróbicos promovem aumento do transporte de oxigênio para os músculos em exercício, de modo que o metabolismo energético desses músculos passa a consumir sobretudo os estoques de gordura como principal fonte energética. Já nos exercícios de resistência (anaeróbicos), o metabolismo energético ocorre na ausência de oxigênio suficiente, e por isso a principal fonte de energia passa a ser o glicogênio muscular, em detrimento do tecido adiposo.

A atividade física aeróbica promove melhora da função endotelial, com maior síntese de óxido nítrico pelo endotélio, reduzindo o risco cardiovascular. Além disso, causa aumento da lipólise e da atividade da lipoproteína lipase (LPL), reduzindo a trigliceridemia e aumentando o colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c). Causa aumento de adiponectina, promovendo melhora metabólica e redução da inflamação sistêmica. Quando realizado em intensidade moderada (com frequência cardíaca equivalente a 50 a 70% da frequência cardíaca máxima, que pode ser calculada em um teste ergoespirométrico ou estimada pela seguinte fórmula: 220 – idade = frequência cardíaca máxima aproximada), a porcentagem de oxidação de gorduras em detrimento da oxidação de carboidratos e proteínas como fonte energética é maior. No entanto, exercícios de alta intensidade (com > 70% da frequência cardíaca máxima) promovem maior gasto total de energia (pois quanto maior a intensidade, duração e frequência do exercício, maior será o déficit energético produzido), de modo que mesmo havendo menor porcentagem de gordura consumida, o valor absoluto total de gordura consumida ao final pode ser maior, caso o déficit calórico total produzido tenha sido maior.

Estudos mostram que há maiores benefícios cardiovasculares e metabólicos quando são realizadas atividades físicas intervaladas, que consistem naquelas em que os exercícios aeróbicos de intensidade moderada são intercalados com intervalos mais curtos de exercícios aeróbicos de intensidade maior (chamados “tiros”). Os tiros

causam liberação de epinefrina, norepinefrina e aminas que ativam o sistema adrenérgico do indivíduo, promovendo elevação da taxa metabólica basal, da lipólise, além de serem mais eficientes na promoção de melhor capacidade física aeróbica a longo prazo no indivíduo.

Já o exercício físico de resistência (anaeróbico) promove pouca oxidação lipídica, pois tem como principal fonte energética os carboidratos, sobretudo o glicogênio muscular. Estudos mostram que a realização desse tipo de exercício físico isoladamente não é capaz de reduzir a quantidade de gordura corporal, mas sim de promover aumento da massa magra. Desta maneira, é um bom exercício para quem deseja promover ganho de massa magra, bem como força e resistência muscular. É um exercício muito útil para evitar grandes perdas de massa magra durante as dietas restritivas. No entanto, não é o exercício de escolha quando a meta principal é a perda de gordura. Quando realizado em intensidade moderada, com carga menor e muitas repetições, cerca de 15 a 20, ajuda a aumentar a sensibilidade à insulina e a reduzir o risco de diabetes melito tipo 2. Quando realizado com menos repetições (8 a 10) e maior carga, promovem principalmente a hipertrofia e o ganho de massa muscular.

Por esse motivo, para os pacientes obesos ou com sobrepeso almejando a perda de tecido gorduroso, o principal tipo de exercício a ser prescrito é o aeróbico de moderada intensidade, idealmente intercalado com períodos de intensidade mais elevada, conforme a capacidade física do paciente (exercícios intervalados). Algo em torno de 300 min/semana para perda de peso, e 180 min/semana para manutenção do peso perdido. Caso seja possível, a associação com atividade física de resistência 2 a 3 vezes/semana seria o ideal, para evitar grandes perdas de massa magra. No entanto, se o tempo for um fator limitante e se for preciso optar por apenas um tipo de exercício, o aeróbico deve ser preferencialmente o escolhido para esse paciente.

Tratamento medicamentoso

O tratamento medicamentoso é uma arma que pode ajudar determinados tipos de pacientes a controlar melhor o seu padrão alimentar, para que sigam a dieta prescrita com mais facilidade e menos sofrimento, tornando a adesão à dieta e, portanto, o sucesso terapêutico muito maior em casos específicos. O detalhamento do tratamento medicamentoso para obesidade está descrito nos Capítulos 87 e 88 deste livro.

Tratamento cirúrgico

Alguns pacientes podem demonstrar refratariedade a todos os tipos de tratamento clínico tentados e, nestes casos, podem ser candidatos à cirurgia bariátrica, dependendo do grau de obesidade, da presença ou não de comorbidades associadas ao excesso de peso e da presença ou não de fatores que contraindicam esse tipo de cirurgia, que é mais bem detalhada no Capítulo 89 deste livro.

Outras medidas úteis no tratamento da obesidade

Muitos pacientes se beneficiam do acompanhamento psicológico e até psiquiátrico para ajudar a tratar condições psíquicas que desencadearam ou reforçam o comportamento que levou à obesidade.

Algumas dicas e alguns tipos de comportamento devem ser sempre incentivados durante o tratamento e seguimento de um paciente obeso, pois já foram demonstrados e comprovadamente aumentam a chance de sucesso nesse tipo de tratamento. São eles:

- Automonitoramento da dieta: fazer um diário alimentar, anotar a quantidade e a qualidade dos alimentos que estão sendo ingeridos diariamente, para que possa haver uma real percepção do total de calorias ingeridas, uma vez que muitos pacientes subestimam o total de calorias ingeridas habitualmente
- Conhecer o valor energético dos alimentos
- Ler os rótulos alimentares para verificar se contêm gordura *trans*, gordura saturada e saber a densidade calórica dos alimentos habitualmente consumidos
- Prestar atenção no modo de preparo dos alimentos, a fim de retirar a gordura da carne e a pele do frango antes de cozinhar, não acrescentar óleo aos alimentos etc.
- Fracionar as refeições, de modo a fazer cinco a seis ao dia
- Tomar café da manhã diariamente, pois estudos comprovaram que quem toma café da manhã diariamente tem maior chance de manter o peso perdido do que quem não toma
- Realizar atividade física frequente, já que se comprovou que este fator é essencial não só para a perda de peso desejada, mas também e principalmente para manter o peso perdido

- Comer antes e após atividade física
- Comer devagar e mastigar bem os alimentos. Estudos mostram que se deve mastigar idealmente pelo menos 20 a 30 vezes antes de engolir o bolo alimentar, de modo a conseguir sinalizar adequadamente ao sistema nervoso central que o alimento está sendo ingerido. Dessa maneira, a saciedade não demorará muito a aparecer, e o paciente conseguirá se contentar com menor quantidade de alimentos em cada refeição
- Não comer assistindo televisão ou com outras distrações
- Automonitoramento do peso: comprar uma balança e ter o hábito de se pesar 1 vez/semana, sempre nas mesmas condições (idealmente pela manhã, logo após acordar e esvaziar a bexiga). Anotar o peso para ter o acompanhamento da evolução ponderal ao longo do tempo. Pessoas que monitoram seu peso mantêm muito mais o peso perdido do que as pessoas que não fazem esse monitoramento
- O médico deve ter um contato frequente e regular com o paciente. Estudos mostram que a presença de um contato semanal por internet com os pacientes foi muito eficiente em promover e manter a perda de peso, quando comparado aos pacientes que eram vistos ou monitorados com menos frequência
- Sempre rever os progressos e parabenizar a perda de peso do paciente a cada consu
- Nunca culpá-lo ou recriminá-lo por não ter atingido a meta de perda de peso ou por recuperado um pouco de peso. Recaídas são normais e o paciente deve ser estimulado no sentido de que isso não significa falha do tratamento, mas um motivo a mais para que volte a se empenhar
- Não fazer compras no supermercado com o estômago vazio
- Comer em casa antes de eventos sociais.

Sugestões de leitura

Barte JC et al. Differences in weight loss across different BMI classes: a meta-analysis of the effects of intervention with diet and exercise. *Int J Behav Med.* 2014.

Nicklas BJ et al. Effect of exercise intensity on abdominal fat loss during calorie restriction in overweight and obese postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(4);1043-52.

Poirier P, Després JP. Exercise in weight management of obesity. *Cardiol Clin.* 2001;19(3):459-70.

Stiegler P, Cunliffe A. The role of diet and exercise for maintenance of fat-free mass and resting metabolic rate during weight loss. *Sports Med.* 2006;36(3):239-62.

Wyatt HR et al. Long-term weight loss and breakfast in subjects in the national weight control registry. *Obesity Research*. 2002;10(2).

Zachwieja JJ. Exercise as treatment for obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1996;25(4):965-88.

83

Programação de Plano Alimentar para o Paciente

Introdução

Para iniciar o planejamento alimentar do paciente, deve-se aplicar um questionário alimentar: o que ele come e em que horários, faz fracionamento das refeições, quais as quantidades, preferências, intolerâncias, aversões e alergias alimentares? Em que condições se alimenta? Come por que está com fome, por que está na hora de comer, por estar ansioso ou como válvula de escape? O que sente após ter comido? Saciedade, empachamento, sensação de ter comido demais, arrependimento? Deve-se ainda avaliar como é o funcionamento do trato gastrintestinal: tem constipação intestinal? Intolerância a algum tipo de alimento?

Após a avaliação inicial do tipo de alimentação habitual do paciente, deve-se obter uma estimativa do seu gasto energético basal (GEB), que pode ser obtido de diversas formas, como descrito no Capítulo 81.

Uma vez obtido o gasto energético total do paciente, deve-se programar a quantidade calórica da dieta que será orientada. Para redução de peso, o ideal é planejar uma dieta hipocalórica e balanceada. Ao se reduzir 500 kcal ao dia, a perda de peso esperada é de 0,5 kg por semana. Ao se reduzir 1.000 kcal ao dia, a perda de peso esperada é de 1 kg por semana. Um déficit energético de 7.000 kcal equivale à perda ponderal de 1 kg aproximadamente.

Deve-se procurar manter o tipo de alimentos que o paciente gosta, com uma dieta que seja mais familiar e próxima às suas preferências alimentares, mas é claro, tentando adequar as calorias, fornecendo os macro e os micronutrientes necessários, a fim de manter a dieta hipocalórica, mas equilibrada. Além disso, deve-se manter a alimentação adequada ao momento biológico da vida, aos hábitos alimentares e à

situação socioeconômica do indivíduo. Deve-se tentar manter uma alimentação fracionada e variada, rica em fibras, cálcio, ferro e vitaminas, e pobre em gordura e doces.

O Guia Alimentar para a População Brasileira, publicado pelo Ministério da Saúde, sugere que a alimentação do brasileiro seja composta de diversos grupos alimentares, respeitando as seguintes proporções:

- Carboidratos: 55 a 75% (sendo < 10% de açúcar simples), incluindo neste grupo cer de seis porções de alimentos ricos em carboidrato ao dia para dietas de 2.000 kcal/dia (pão, torrada, bolachas, arroz, massa, batatas, mandiocas, grãos e cereais), pelo menos uma porção de leguminosas (feijão, lentilha, ervilha, grão de bico) e duas a três porções de frutas
- Gorduras: 15 a 30% (sendo < 7% saturada e < 1% *trans*). A maior parte da gordura consumida deve ser mono ou poli-insaturada, de preferência ômega-3. Idealmente, deveriam ser 20% de monoinsaturada, 10% de poli-insaturada e 0% de saturada e *trans*
- Proteínas: 10 a 15%, incluindo uma a duas porções de carnes/ovos ao dia, pelo men uma porção de leguminosas e duas a três porções de leite ou derivados ao dia
- < 200 a 300 mg/dia de colesterol
- 2 g/dia de fitoesteróis vegetais
- 10 a 25 g/dia de fibras ou pelo menos 14 g por 1.000 kcal consumidas
- < 5 a 6 g/dia de sal de cozinha (< 2,4 g de sódio ao dia)
- Hortaliças: três porções/dia (folhas, saladas, legumes, vegetais).

Composição da dieta

Macronutrientes

Carboidratos

Os alimentos ricos em carboidratos (CHO) são fontes importantes de energia, fibras vitaminas e minerais e contribuem para a palatabilidade da dieta. Têm poder sacietógeno intermediário entre as proteínas e gorduras. Cerca de 1 g de carboidrato fornece 4 quilocalorias (kcal).

Os CHO podem ser divididos em monossacarídios (glicose, frutose, galactose) dissacarídios (maltose – duas glicoses, sacarose – glicose + frutose, lactose – glicose + galactose) e polissacarídios (amido, glicogênio). Os oligossacarídios produzem três a dez moléculas de monossacarídios quando hidrolisados; os polissacarídios produzem mais de dezmoléculas de monossacarídios quando hidrolisados.

A frutose é um monossacarídio presente naturalmente nas frutas. Estudos recentes vêm demonstrando que a frutose é um carboidrato que participa de vias metabólicas hepáticas capazes de estimular esteatose hepática, hipertrigliceridemia e resistência à insulina. A frutose estimula a lipogênese hepática *de novo*, inibe a betaoxidação de gorduras intra-hepáticas, aumenta a trigliceridemia e promove resistência hepática e muscular à ação da insulina. Portanto, a adição de frutose em alimentos na dieta ocidental da atualidade vem sendo vista como a grande vilã, sendo talvez uma das responsáveis pela epidemia de obesidade e síndrome metabólica observada hoje em dia. Estima-se que a dieta humana alguns anos atrás fosse composta por aproximadamente 15 g de frutose ao dia (correspondendo apenas à frutose presente nas frutas), mas atualmente, estima-se que a dieta ocidental contenha aproximadamente 80 g de frutose ao dia, decorrente da grande adição de frutose (ou de xarope de glicose ou xarope de milho, que são compostos por 80% de frutose) em alimentos industrializados, como barras de cereais, bolachas, *cookies*, bebidas industrializadas, bolos, entre outros alimentos. Portanto, a recomendação atual é que se procure consumir apenas a frutose presente naturalmente nas frutas e que se evite o uso de alimentos industrializados enriquecidos em frutose ou xarope de glicose.

Os carboidratos devem estar presentes em todas as refeições, principalmente sob a forma de CHO complexos (arroz integral, pães integrais, fibras, massas integrais, cereais, grãos), pois têm menor índice glicêmico, maior riqueza em fibras, maior riqueza nutricional, como maior quantidade de vitaminas do complexo B e outras vitaminas, e promovem maior saciedade. Os CHO simples, como os açúcares refinados, que contêm alto índice glicêmico, devem ser evitados. Quando se diz CHO simples, refere-se a mono e dissacarídios. Os CHO complexos são sempre polissacarídios.

A ingestão de alimentos com alto índice glicêmico causa incursões insulínicas muito elevadas, que resultam em ativação do sistema nervoso simpático, maior

reabsorção de sódio nos rins e elevação da pressão arterial, além de agravar a tendência à falência pancreática e aumentar o risco de diabetes melito tipo 2. O açúcar em excesso reduz a eliminação renal do ácido úrico, promovendo, portanto, hiperuricemia, que causa inibição do óxido nítrico endotelial e reduz a vasodilatação, sendo um fator de risco adicional para a hipertensão.

As fibras, presentes nos CHO, principalmente em folhas, raízes, talos, sementes e bagaços, são polissacarídios de origem vegetal resistentes à digestão e à absorção no intestino delgado humano, além de sofrerem fermentação completa ou parcial no intestino grosso. São compostas por celulose (vegetais comestíveis), hemicelulose (grãos de cereais), ligninas (hortaliças), pectina (frutas) e gomas (aveia, cevada), podendo ser solúveis ou insolúveis.

A fibra solúvel (pectina, inulina, betaglucan e hidrocoloides) está presente principalmente em frutas, verduras e leguminosas. Retarda o esvaziamento gástrico, a digestão e a absorção, tem efeito hipoglicemiante e pode se ligar a ácidos biliares, aumentando sua eliminação nas fezes (por isso pode ser prescrito em caso de dislipidemias). Sua fermentação produz ácidos graxos de cadeia curta, que estimulam a apoptose de colonócitos e por isso reduzem o risco de câncer colorretal. A alimentação rica em fibras solúveis é capaz de reduzir a glicemia pós-prandial, o colesterol total, o colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), o esvaziamento gástrico, promovendo mais saciedade e reduzindo a gordura visceral e também o risco de câncer colorretal.

A fibra insolúvel (celulose e hemicelulose) está presente principalmente nos cereais, nos alimentos integrais (hemicelulose) e nos legumes (celulose). Sofre pouca degradação microbiológica, fornece muitos resíduos para o bolo fecal, reduz o tempo de trânsito intestinal e estimula a evacuação. Reduz também a resistência à insulina, o índice *Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance* (HOMA-IR), o risco de diabetes melito tipo 2 em 30%, além do risco de doença arterial coronariana e de insuficiência cardíaca. Ajuda ainda promovendo saciedade e controle de peso, além da saúde intestinal.

Recomenda-se atualmente uma ingestão de pelo menos 14 g de fibras para cada 1.000 kcal ingeridas, ou aproximadamente 25 g de fibras ao dia para uma pessoa que não esteja em restrição calórica.

A Tabela 83.1 traz as principais fontes de CHO disponíveis na atualidade, com a quantidade aproximada de fibras em cada um deles.

Tabela 83.1 Principais fontes de carboidratos.

Alimento	Porção	Calorias	Carboidratos (g)	Proteínas (g)	Gorduras (g)	Fi (g
Mais consumidos no café da manhã e em lanches						
Pão francês	1 unidade	150	30	4	1,5	1,
Pão integral	2 fatias	160	30	6	2	4
Pão *light* integral	2 fatias	109	20	5,4	0,8	2,
Torrada integral	1 unidade	35	5,3	1,4	0,8	0,
Bolacha *cream cracker*	5 unidades	132	20	3,6	4,4	0
Bolacha maisena	6 unidades	130	21	3,1	3,6	0
Club Social®	1 pacote	121	17	2	4	0
BelVita®	1 pacote	141	20	2	5	1
Bolacha de arroz	1 unidade	40	8	0,7	0	0
Bolacha recheada	1 unidade	56	7,6	0,9	2,4	0,
Tapioca (farinha)	1 colher de sopa	64	16	0	0	0

Cuscuz (sem recheio)	1 xícara	176	36	5,9	0,2	2,
Bolo sem recheio	Fatia de 60 g	260	33	5	12	0
Pão de queijo mini	1 unidade	40	4	1	2	0
Barra de cereal	1 unidade	90	15	1	3	1
Grãos e farinhas						
Granola	1 colher de sopa	40	7	1	0,6	0,
Granola *light*	1 colher de sopa	35	8	0	0,25	1
Aveia	1 colher de sopa	52	9	2,3	1,1	1,
Chia	1 colher de sopa	54	4,4	1,9	3,2	1,
Linhaça	1 colher de sopa	79	4,5	3	5,3	3,
Linchia	1 colher de sopa	76	4,8	3	5	4,
Amaranto	1 colher de sopa	52	8	1	1,6	0,
Farinha de banana verde	1 colher de sopa	31	6,5	0,4	0,3	1,
Farinha de berinjela	1 colher de sopa	25	5,5	1,5	0	3,

Farinha láctea	1 colher de sopa	30	5	1	0,5	0,
Frutas						
Maçã	1 unidade	71	19	0	0	1
Banana	1 unidade	95	15	1,6	0,4	3,
Pera	1 unidade	60	14	0	0	3
Goiaba	1 unidade	70	12	2	0,4	6
Kiwi	1 unidade	44	8,5	0,9	0,4	1,
Ameixa	1 unidade	53	14	1	0	3
Mamão papaia	Metade	70	16	0	0	1
Melão	1 fatia	65	13	1,8	0	0
Melancia	1 fatia	40	8	0,9	0,6	0,
Abacaxi	1 fatia	50	12	0,4	0,6	1,
Uva	9 unidades	80	17	0,7	0,2	1
Cereja	10 unidades	72	15	1,8	0,4	1
Jabuticaba	9 unidades	60	15	0	0	2
Damasco seco	1 unidade	20	4,4	0,3	0	0,
Ameixa seca	1 unidade	20	5	0	0	0
Tâmara	1 unidade	28	7	0	0	1
Uva-passa	1 colher de sopa	45	12	0,5	0	0,

Pistache	1 colher de sopa	85	4	3	6	1
Mais consumidos no almoço e no jantar						
Arroz branco	1 colher de sopa	40	9	0,7	0	0,
Arroz integral	1 colher de sopa	40	9	0,8	0,3	1
Batata	50 g	60	12	0,8	0,3	0
Batata-doce	50 g	45	10	1	0,1	1,
Batata Yacon	50 g	40	9	1	0	0,
Mandioca	50 g	60	15	0,3	0,2	0,
Inhame	50 g	50	12	1	0	0,
Macarrão	100 g (1 pegador)	130	22	5,4	1,7	0
Macarrão integral	100 g (1 pegador)	122	25	4,5	0,4	1,
Purês	1 colher de sopa	40	6	0,8	1,2	0,
Farofas	1 colher de sopa	45	8	0	1,1	1
Tabule	1 colher de sopa	50	2,1	0,5	2,3	0
Polenta	1 colher de sopa	25	5	0,3	0	0
Milho	1 colher de sopa	22	5	0,7	0,3	0,

Sushi	1 unidade	43	7,7	0	1,1	0
Bebidas						
Suco de fruta	200 mℓ	90	22	0	0	0
Suco de laranja natural	200 mℓ	130	26	2	0	2
Refrigerante	200 mℓ	85	21	0	0	0
Doces						
Achocolatado	2 colheres de sopa	75	18	0	0	1
Açúcar	1 colher de sopa	120	30	0	0	0
Brigadeiro	1 colher de sopa	100	15	2	3	0
Doce de leite	1 colher de sopa	72	15	2	2	0
Sonho de valsa	1 unidade	113	13	1,3	6,2	0
Barra de chocolate	25 g (4 quadrados)	120	13	1,8	8	0

Proteínas

As proteínas são o tipo de nutriente mais sacietógeno. Importantes para regeneração e síntese de tecidos, transporte de oxigênio, ferro e vitaminas, são catalisadores de reações químicas, reações imunológicas, coagulação, síntese de hormônios, contribuem para a manutenção do balanço osmótico, entre outras múltiplas funções no organismo. Devem estar presentes em pelo menos três refeições diárias na forma de carnes, aves,

peixes, leite ou derivados e soja. O ideal é que o paciente tenha uma ingestão de pelo menos 0,8 a 1,2 g de proteína/kg/dia (ou até mais, no caso de atletas que praticam exercícios físicos de alta intensidade). Devem compor aproximadamente 15% das calorias ingeridas diariamente. Cerca de 1 g de proteína fornece 4 kcal.

As proteínas são compostas de aminoácidos, que podem ser essenciais ou não. Existem 20 tipos de aminoácidos, sendo nove deles essenciais (ou seja, não podem ser sintetizados pelo organismo, precisando ser ingeridos a partir da alimentação). São eles: leucina, isoleucina, valina, triptofano, lisina, metionina, treonina, fenilalanina e histidina.

São chamadas proteínas de alto valor biológico aquelas ricas em aminoácidos essenciais e que geralmente são de origem animal. À exceção do colágeno, que é uma proteína de origem animal, mas tem baixo valor biológico, e a proteína da soja, que tem origem vegetal, mas é de alto valor biológico.

As principais fontes proteicas na alimentação são carnes, aves, peixes, soja, leite e derivados, leguminosas (feijão, ervilha, lentilha, grão-de-bico), embutidos (presunto, peito de peru), ovos, cereais integrais e oleaginosas (castanhas). Na Tabela 83.2 são encontrados os principais alimentos fontes de proteínas na alimentação da população brasileira.

Exemplificando, para um paciente de 80 kg, pode-se ofertar 64 a 96 g de proteínas (0,8 a 1,2 g/kg de peso) ao dia. Esta oferta pode ser efetuada, por exemplo, da seguinte maneira.

Tabela 83.2 Principais fontes de proteínas.

Alimento	Porção	Calorias	Carboidratos (g)	Proteínas (g)	Gorduras (g)	Fibras (g)
Carnes						
Carne bovina	100 g	200	0	30	7,7	0
Frango	100 g	160	0	30	2	0
Peixe	100 g	120	0	26	2,7	0

Salmão	100 g	170	0	24	6	0
Atum *light*	3 colheres de sopa	60	0	14	0	0
Sardinha	3 colheres de sopa	95	2	10	6	0
Sashimi	1 unidade	20	0	3,2	1	0
Ovo						
Ovo de galinha	1 unidade	80	1	6	6	0
Leite e derivados						
Leite integral	200 mℓ	120	9	6	6	0
Leite desnatado	200 mℓ	60	9	6,3	0	0
Iogurte integral	100 g	134	17	5,6	5	0
Iogurte desnatado	100 g	78	10	4,6	2,2	0
Queijo minas	1 fatia de 30 g	70	0	5	6	0
Queijo minas *light*	1 fatia de 30 g	50	0	5,5	3,2	0
Queijo	1 colher					

cottage	de sopa	25	0,8	3,3	0,8	0
Queijo ricota	1 fatia de 30 g	39	0,6	4,5	2,1	0
Queijo mussarela	1 fatia de 30 g	90	2	6	6	0
Mussarela de búfala	1 fatia de 30 g	80	0	5	7	0
Queijo prato	1 fatia de 30 g	100	0	7	8	0
Requeijão comum	1 colher de sopa	86	0	2,9	8,1	0
Requeijão *light*	1 colher de sopa	35	0	1,8	3,1	0
Requeijão zero	1 colher de sopa	16	1,2	2,8	0	0
Embutidos						
Presunto	1 fatia	41	0	7	1	0
Peito de peru	1 fatia	20	0,5	4	0	0
Mortadela	1 fatia	60	1,2	2,4	5	0
Salame	1 fatia	42	0,1	2,2	3,7	0
Leguminosas						
Feijão	1 colher de sopa	40	6	3	0	3
Ervilha	1 colher de sopa	14	3	1	0	1

Lentilha	1 colher de sopa	30	5	2,5	0	2
Grão-de-bico	1 colher de sopa	30	4	2,1	0,5	0
Soja	100 g (4 colheres)	173	10	16	9	6
Oleaginosas						
Castanha-de-caju	5 unidades	86	5	2,3	7	0
Castanha-do-pará	3 unidades	80	1,5	2	7,5	0
Amêndoa	10 unidades	70	2	3	6	0
Macadâmia	5 unidades	80	1,5	1	8	0
Avelã	10 unidades	70	2	2	7	0
Amendoim	1 colher de sopa	94	1	4	7,6	0
Pistache	1 colher de sopa	85	4	3	6	0
Suplementos proteicos						
Whey protein isolado	30 g (1 *scoop*)	120	2	27	1	0
Barra de						

proteína V_{O2}	1 unidade	111	9	10	3	0
Whey bar low carb	1 unidade	142	9	16	3,2	0

- Uma porção de queijo branco e peito de peru no café da manhã = 9 g
- Um copo de leite ou iogurte no café da manhã e outro na ceia = 12 g
- 100 g de carne (de preferência carne branca, que tem menos gordura) no almoço = 3
- Duas colheres de sopa de leguminosas no almoço e duas no jantar = 12 g
- 50 g de carne ou uma fatia de queijo 1 umafatia de peito de peru no jantar = 9 a 15 g
- Total = 9 + 12 + 30 + 12 + 15 = 78 g.

De preferência, deve-se optar por fontes de proteínas com menor teor de gorduras saturadas. O ideal é não ultrapassar 500 g de carne vermelha na semana, pois um consumo de carne vermelha maior que esse demonstrou aumentar a mortalidade em 11% para homens e 16% para mulheres. Sugere-se tentar optar sempre por queijos brancos e por leites e iogurtes desnatados.

Gorduras

As gorduras têm importância na ação energética, estrutural e hormonal. Reduzem a perda de calor do organismo, portanto atuam como isolante térmico, transportam vitaminas lipossolúveis e fornecem ácidos graxos essenciais. Têm baixo poder sacietógeno e alta densidade calórica, cerca de 1 g fornece 9 kcal. No entanto, geralmente são muito consumidas, pois acentuam e melhoram o sabor dos alimentos. Devem ser consumidas em pequena quantidade e sempre optando pelas gorduras insaturadas. Sugere-se evitar margarinas cremosas, pois são ricas em ácidos graxos *trans*, e gorduras animais, pois são ricas em gordura saturada. A porcentagem de gordura na alimentação não deve ultrapassar 30% das calorias totais diárias ingeridas, sendo < 7% na forma de gordura saturada, < 1 a 2% na forma de gordura *trans* (sendo um total de < 2 g/dia de gordura *trans*) e < 200 a 300 mg de colesterol ao dia.

Ácidos graxos saturados

Ácidos graxos saturados são aqueles que têm apenas ligações simples entre os átomos de carbono. Podem ser formados por ácidos graxos de cadeia curta (até 8 carbonos), média (8 a 12 carbonos) ou longa (> 12 carbonos). As gorduras saturadas de cadeia curta são voláteis. As de cadeia média são transportadas do intestino diretamente para o fígado sem a necessidade de se ligar aos quilomícrons (QM), pois se ligam à albumina ou a outras proteínas. Por isso, situações em que é preciso diminuir a formação de QM, como em tratamento para quilotórax ou fístula linfática, deve-se fazer dieta com triglicerídios de cadeia média (TCM). Os de cadeia longa são os mais consumidos em nossa dieta habitualmente, sendo sólidos em temperatura ambiente.

Os ácidos graxos saturados têm conformação tridimensional em linha reta, ocupando pouco espaço no meio tridimensional, o que favorece a aglomeração de várias moléculas de ácido graxo saturado dentro de uma mesma molécula de LDL ou de lipoproteína de alta densidade (HDL). Por este motivo, o consumo de grande quantidade de gordura saturada causa aumento de colesterol total, de LDL-c e de HDL-colesterol (HDL-c). Os triglicerídios se reduzem, se houver menor ingestão de carboidratos em detrimento de maior ingestão de gordura, por causa da hipertrigliceridemia induzida por CHO, pois a gordura saturada por si só não tem efeito direto em diminuir a trigliceridemia.

A gordura saturada reduz a expressão do receptor BE pelas células, de forma que elas passam a captar menos LDL-c, aumentando essa lipoproteína no plasma. Além disso, ocorre ativação da ação da acetilcolesterol acetiltransferase (ACAT), e desse modo mais colesterol é esterificado e passa a ser transportado dentro de cada molécula de LDL. Ou seja, o número das partículas de LDL aumenta, porém com mais densidade de colesterol em seu interior.

As gorduras saturadas são, portanto, muito aterogênicas e estão associadas a aumento de risco de doença cardiovascular, neoplasias, além de menor longevidade. Aumentam LDL-c e HDL-c, a produção de citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e a interleucina-6 (IL-6), agravam a resistência insulínica e aumentam o HOMA-IR. Devem, portanto, ser evitadas, não devendo corresponder a mais de 7% das calorias diárias ingeridas.

Os mecanismos das mudanças no lipidograma causadas pela ingestão de gordura saturada são:

- Redução da expressão do receptor BE
- Aumento da atividade da ACAT hepática, que enriquece as apolipoproteínas B (Apo B) de colesterol esterificado
- Aumento da secreção de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL)
- Por serem moléculas retilíneas, é possível o maior acúmulo de ácidos graxos dentro da mesma molécula, aumentando assim a quantidade de gordura nas partículas de LDL e de HDL.

Alguns exemplos de ácidos graxos saturados são:

- Ácido láurico (coco, carne): 12 carbonos
- Mirístico (leite, queijo, manteiga): 14 carbonos
- Palmítico (óleo de dendê, azeite de palma, carne): 16 carbonos
- Esteárico (chocolate, gordura do cacau): 18 carbonos.

A gordura do cacau é saturada (18:0), mas o fígado humano é capaz de transformá-la em monoinsaturada (18:1), sendo esta a explicação para a gordura do cacau não elevar tanto o LDL-c como a da manteiga. Dentre os tipos de chocolates, o suíço é o mais rico em cacau, enquanto o brasileiro é mais rico em manteiga (rica em ácido mirístico, que é saturado e faz muito mal ao perfil lipídico).

Ácidos graxos monoinsaturados

Ácidos graxos monoinsaturados são aqueles que têm uma única dupla ligação entre os átomos de carbono. São gorduras boas, pois aumentam HDL-c e diminuem LDL-c reduzindo o risco cardiovascular. São gorduras líquidas à temperatura ambiente, e a presença da ligação dupla na sua estrutura faz com que ocupem um espaço tridimensionalmente maior, de modo que tantas moléculas não podem se aglutinar dentro de uma mesma partícula de LDL, reduzindo assim LDL-c.

Os mecanismos das mudanças no lipidograma causadas pela ingestão de gorduras insaturadas são:

- Indução de aumento de receptores BE, causando redução de LDL-c
- Redução da quantidade de colesterol por partícula de LDL, pois a conformação tridimensional das gorduras insaturadas é mais espaçosa, e as moléculas não podem

se aglutinar com tanta densidade dentro de uma mesma partícula de LDL

- Inibição de LXR (receptor X do fígado), ChREBP (proteína de ligação do elemento resposta sensível a carboidratos) e SREBP (proteína de ligação do elemento regulador do esterol) 1a e 1c, que são importantes ativadores da lipogênese hepática *de novo*, reduzindo a síntese de triglicerídios e secreção de VLDL, e por consequência reduzindo a síntese de LDL
- Ativação do PPAR-alfa (receptor alfa do proliferador ativado de peroxissoma), com isso aumentando a síntese de LPL e a metabolização das lipoproteínas ricas em triglicerídios, baixando assim a trigliceridemia a aumentando o HDL-c.

Alguns exemplos de ácidos graxos monoinsaturados são:

- Série ômega-9 – a insaturação fica no nono carbono a partir do terminal metila:
    - Ácido oleico (18:1, 18 carbonos e uma insaturação) – azeite de oliva, óleo de canola, oleaginosas (nozes, castanhas, amêndoas), abacate, óleo de soja.

Ácidos graxos poli-insaturados

Ácidos graxos poli-insaturados são aqueles com mais de uma dupla ligação entre os átomos de carbono. Causam redução de LDL-c ainda maior que os monoinsaturados. São as gorduras mais saudáveis para o organismo, pois reduzem a produção de citocinas inflamatórias. Têm os mesmos mecanismos exemplificados previamente para justificar a melhora do lipidograma proporcionada pelos ácidos graxos monoinsaturados, mas no caso dos poli-insaturados esses mecanismos são ainda mais intensos, de modo que LDL-c se reduz de maneira mais potente com a ingestão desse tipo de gordura.

Alguns exemplos de ácidos graxos poli-insaturados são:

- Série ômega-3 – a primeira insaturação fica no terceiro carbono a partir do terminal metila:
    - Ácido docosa-hexanoico – DHA – (22:6): óleo de peixe, encontrado em peixes de águas frias e profundas, como salmão e atum, mas não em peixes de cativeiro. É um ômega-3 animal
    - Ácido eicosapentaenoico – EPA – (20:5): também é um ômega-3 animal, encontrado nas mesmas fontes que o DHA

- Ácido linolênico (18:3): óleo de soja e de canola, linhaça. É um ômega-3 vegetal
- Série ômega-6 – a primeira insaturação fica no carbono 6 a partir do terminal metila
    - Ácido linoleico (18:2): óleo de girassol, soja, milho, algodão
    - Ácido araquidônico (20:4): é sintetizado, mas não consumido. Dá origem a algumas prostaglandinas e leucotrienos, que são proteínas inflamatórias necessárias ao organismo para promover uma adequada vasodilatação, complacência vascular, fluidez de membranas e agregação plaquetária.

Os ácidos linolênico (ômega-3) e linoleico (ômega-6) são ácidos graxos essenciais para o ser humano, pois os mamíferos são incapazes de colocar insaturações antes do carbono 9 de um ácido graxo. No entanto, a partir desses dois primeiros, consegue-se sintetizar EPA e DHA, portanto os dois últimos não são classificados como ácidos graxos essenciais.

A série de ácidos graxos ômega-3 ativa uma via mais anti-inflamatória, enquanto a série ômega-6 ativa uma via inflamatória. É muito importante que haja um consumo equilibrado dessas duas séries de ácidos graxos poli-insaturados, de modo a equilibrar a produção de prostaglandinas, essenciais para a manutenção da integridade vascular, da complacência dos vasos e a prevenção de complicações trombóticas e ateroscleróticas no organismo. O recomendado é ingerir cerca de 1 g diário de ômega-3. Pessoas com ingestão moderada de óleo de soja ou canola na dieta já consomem a quantidade necessária, não sendo recomendada uma suplementação universal de ômega-3.

As cápsulas de ômega-3 geralmente têm cerca de 300 mg de ômega-3 por cápsula. Estudos antigos mostraram que a suplementação com 850 mg de ômega-3 ao dia causou redução de 27% de mortalidade por causas cardiovasculares. Metanálises recentes, entretanto, não puderam comprovar que o uso de ômega-3 é capaz de reduzir o risco cardiovascular, além de alguns estudos terem sugerido um tipo de dano potencial causado por essa suplementação. Desse modo, a V Diretriz Brasileira de Dislipidemias de 2013 não recomenda o seu uso universal para prevenção de risco cardiovascular.

Ácidos graxos trans

Os ácidos graxos *trans* são gorduras insaturadas submetidas à hidrogenização artificial

(industrial) na posição *trans* em vez da posição *cis*. Isso é feito para transformar o óleo vegetal em gordura sólida, de conservação mais longa, mais palatável e melhor textura. Alimentos industrializados, como *croissants*, bolachas recheadas e alimentos de restaurantes e padarias, são ricos em ácidos graxos trans.

O ácido oleico (ômega-9), quando sofre essa hidrogenização, transforma-se em ácido elaídico. Esta é a forma de gordura *trans* mais comum, uma vez que é de fácil formulação pela indústria alimentícia, já que o ácido oleico é monoinsaturado e, portanto, só tem uma dupla ligação para mudar para a configuração *trans*.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda um consumo máximo de 2 g de gordura *trans* ao dia. No entanto, a Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) permite informar nos rótulos dos alimentos que não há gordura *trans* em todo alimento que contenha menos de 0,2 g desse tipo de gordura em uma porção do alimento. Dessa maneira, dependendo da quantidade de porções consumidas, é possível que haja um consumo considerável de gordura *trans* mesmo em alimentos cujos pacotes são rotulados como zero de gordura *trans* por porção.

O consumo de ácidos graxos *trans* causa aumento de LDL-c, redução do HDL-c e piora muito importante do risco cardiovascular, portanto, deve ser evitado. Idealmente, deve-se consumir menos de 2 g de ácidos graxos *trans* ao dia, ou seja, menos de 1 a 2% do total de calorias diárias ingeridas.

Os mecanismos das alterações no lipidograma causadas pela ingestão de gordura trans são:

- Aumento do catabolismo da apo A1, reduzindo o HDL-c
- Aumento da atividade da proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP) deixando as partículas de LDL menores e mais densas, e reduzindo o HDL-c
- Diminuição da expressão da proteína estimuladora de ascilação (ASP), que é uma proteína que estimula a captação de triglicerídios pelos adipócitos e a captação de glicose independente de insulina pelos tecidos. Ao se reduzir a expressão dessa proteína, ocorre maior resistência periférica à insulina
- Têm conformação rígida e linear, semelhante à das gorduras saturadas, e dessa forma comportam várias moléculas de ácidos graxos *trans* organizadas dentro de uma partícula de LDL, aumentando assim o LDL-c

- Redução da produção de óxido nítrico e aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) no endotélio
- Aumento da atividade inflamatória no tecido adiposo, elevando a concentração de Il 6, proteína C reativa e outros marcadores inflamatórios.

Um exemplo de gordura *trans* é o ácido elaídico (o ácido oleico com sua insaturação modificada de *cis* para *trans*), encontrado em margarinas, gordura vegetal hidrogenada, sorvetes, massa folhada e bolachas crocantes.

Colesterol

O colesterol é um componente das membranas celulares, precursor de ácidos biliares, hormônios esteroides e vitamina D. Portanto, é de grande importância no corpo humano. Porém, quando ingerido em maiores quantidades pode elevar a colesterolemia, aumentando o risco cardiovascular. Está presente apenas nos produtos de origem animal, como carnes, pele de frangos, gema de ovo, leite e derivados. Apesar de o consumo aumentado de colesterol na dieta estar relacionado com o aumento de seus níveis séricos, esse efeito é menor do que o causado pela ingestão de gorduras *trans* e saturadas.

Recomenda-se uma ingestão máxima de 200 a 300 mg de colesterol ao dia, e uma ingestão mínima de 2 a 3 g de fitoesteróis, que são moléculas estruturalmente semelhantes às de colesterol, mas presentes nos vegetais (o colesterol está presente apenas na gordura animal; na gordura vegetal, há o fitoesterol). O organismo humano não consegue esterificar e nem absorver o fitoesterol. Dessa maneira, essa molécula de fitoesterol ocupa o receptor da ACAT intestinal, mas não é esterificada e nem absorvida, de modo que o colesterol da dieta passa a ser menos absorvido também devido à ocupação dos receptores pelos fitoesteróis. O consumo de fitoesteróis é, portanto, capaz de reduzir o LDL-c em 6 a 15%. A Becel Pro-Activ® é uma marca de produtos, como iogurte e margarina, ricos em fitoesterol. O consumo de duas colheres de sopa de margarina Becel Pro-Activ® por dia seria o ideal para promover essa queda do colesterol plasmático.

A gema do ovo é o alimento mais rico em colesterol por peso. Uma gema contém cerca de 200 mg de colesterol, esta é a quantidade máxima que se pode consumir de colesterol por dia. Já a clara do ovo é rica em proteínas.

Outros alimentos ricos em colesterol são: frutos do mar (camarão) e laticínios (mas estes têm mais gordura saturada do que colesterol). Os alimentos ricos em gordura saturada de origem animal são aqueles que em geral também são ricos em colesterol. Ocorre grande coincidência entre os alimentos ricos em gordura saturada e os ricos em colesterol, exceto quando a gordura saturada é de origem vegetal, já que as plantas não contêm colesterol, mas apenas fitoesterol.

Na Tabela 83.3 são apresentados os alimentos mais ricos em gorduras dentre os habitualmente consumidos pela população brasileira.

Observar que em um indivíduo com dieta habitual de 2.000 kcal, para que 15 a 30% dessas calorias lhe sejam ofertadas na forma de gordura, é necessário um consumo diário de 300 a 600 kcal (33 a 66 g) de gordura. Para um indivíduo com dieta restritiva de 1.000 kcal/dia, por exemplo, o teor de gordura da dieta deve situar-se entre 16 e 33 g. Note que esse percentual de gordura é rapidamente ultrapassado, caso sejam consumidos alimentos ricos em gorduras, como laticínios não desnatados, queijos amarelos, carnes vermelhas, óleos, manteigas, bolachas, oleaginosas e doces. Portanto, a orientação para um paciente com dieta restritiva deve consistir sempre em alimentos com teor reduzido de gorduras, visando não ultrapassar esses 30% do valor total das calorias.

Tabela 83.3 Alimentos ricos em gorduras.

Alimento	Porção	Calorias	Gorduras (g)	Saturada (g)	Insaturada (g)
Manteiga	1 colher de sopa	72	8	2	5
Margarina	1 colher de sopa	60	6,5	2	4,5
Becel®	1 colher de sopa	32	3,5	0,9	2,6
Leite integral	200 mℓ	120	6	3,7	2,3
Iogurte integral	100 g	134	5	3	2

Queijo mussarela	1 fatia de 30 g	90	6	4	2
Queijo prato	1 fatia de 30 g	100	8	5	3
Queijo branco	1 fatia de 30 g	70	6	4	2
Queijo minas *light*	1 fatia de 30 g	50	3,2	2,4	0,8
Requeijão comum	1 colher de sopa	86	8,1	5,1	3
Requeijão *light*	1 colher de sopa	35	3,1	1,2	1,9
Requeijão zero	1 colher de sopa	16	0	0	0
Cottage	1 colher de sopa	25	0,8	0,4	0,2
Ricota	1 fatia de 30 g	39	2,1	1,3	0,8
Mortadela	1 fatia	60	4	1	3
Salame	1 fatia	42	3,7	1,3	2,4
Pão francês	1 unidade	150	1,5	0,5	1
Pão integral	2 fatias	160	2	0,8	1,2
Pão integral *light*	2 fatias	109	0,8	0,3	0,5
Bolacha *cream cracker*	5 unidades	132	4,4	1,9	2,5
Bolacha maisena	6 unidades	130	3,6	1,1	2,5

Bolacha recheada	1 unidade	56	2,4	1,4	1
Bolacha BelVita®	1 pacote	141	5	1	4
Club Social®	1 pacote	121	4	1,5	2,5
Bolo sem recheio	1 fatia de 60 g	260	12	8	4
Pão de queijo	1 unidade mini	40	2	1	1
Chia	1 colher de sopa	54	3,2	0,2	3
Linhaça	1 colher de sopa	79	5,3	0	5,3
Linchia	1 colher de sopa	76	5	0,5	4,5
Amaranto	1 colher de sopa	52	1,6	0,2	1,4
Carne	100 g	200	7,7	3	4,7
Frango	100 g	160	2	1,3	0,7
Peixe	100 g	120	2,7	0,9	1,8
Azeite	1 colher de sopa	110	12	2	10
Óleo de canola	1 colher de sopa	110	12	2	10
Óleo de soja	1 colher de sopa	110	12	2	10

Soja	100 g (4 colheres)	173	9	2	7
Brigadeiro	1 colher de sopa	100	3	1,5	1,5
Doce de leite	1 colher de sopa	72	2	1	1
Sonho de valsa®	1 unidade	113	6,2	3,2	3
Barra de chocolate	25 g (4 quadrados)	120	8	5	3
Castanha-de-caju	5 unidades	86	7	1,3	5,7
Castanha-do-pará	3 unidades	80	7,5	1,8	5,7
Amêndoa	10 unidades	70	6	1	5
Macadâmia	5 unidades	80	8	1,5	6,5
Avelã	10 unidades	70	7	1	6
Amendoim	1 colher de sopa	94	7,6	1,5	6,1
Pistache	1 colher de sopa	85	6	1	5

Segue-se um exemplo de cardápio com aproximadamente 1.200 kcal e 30 g de gordura:

- Café da manhã: duasfatias de pão *light* integral, uma fatia de queijo minas *light*, umafatia de peito de peru *light*, um copo de leite desnatado com adoçante → 250 kcal, 4,5 g de gordura
- Lanche da manhã: 1 fruta → 80 kcal, 0 g de gordura

- Almoço: salada à vontade, temperada com limão e uma colher de sopa de azeite, trêscolheres de sopa de arroz integral, uma colher de sopa de feijão, 100 g de carne vermelha grelhada sem nenhum acréscimo de óleo. Sem bebida e sem sobremesa → 520 kcal, 21 g de gordura
- Lanche da tarde: 1 fruta → 80 kcal, 0 g de gordura
- Jantar: salada à vontade, temperada com limão e sem azeite, 100 g de frango ou peix grelhados sem gordura. Sem bebida e sem sobremesa → 200 kcal, 3 g de gordura
- Ceia: um copo de iogurte desnatado → 80 kcal, 2 g de gordura.

Micronutrientes

Vitaminas e minerais

As vitaminas e os minerais são substâncias essenciais para reações fisiológicas específicas. A maioria não pode ser sintetizada pelo organismo, e deve ser consumida na forma de frutas, verduras e legumes. Quanto maior a diversidade da ingestão de frutas, legumes e verduras, maior a proteção contra diversos tipos de cânceres e acidentes vasculares cerebrais. O Ministério da Saúde recomenda a ingestão de pelc menos duas a três porções de frutas e pelo menos três porções de hortaliças ao dia, para obter quantidade suficiente de vitaminas, minerais e fibras necessárias no dia a dia. Quanto maior a diversidade nas cores das hortaliças, maior será a variedade de vitaminas e minerais consumidos.

Para maior entendimento sobre os micronutrientes, ler o Capítulo 84, específico sobre vitaminas e minerais.

Sugestões de leitura

Brasil. Ministério da Saúde. *Guia alimentar para a população brasileira – Promovendo a alimentação saudável.* 2008. 1.ed.

Halpern A, Mancini MC. *Manual de obesidade para o clínico*. São Paulo: Roca, 2002.

Lim JS, Mietus-Snyder M, Valente A, Schwarz J, Lustig RH. The role of fructose in the pathogenesis of NAFLD a the metabolic syndrome. *Nature Reviews, Gastroenterology & Hepatology*. 2010;7:251-64.

Mancini MC et al. *Tratado de obesidade*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010.

Santos RD, Gagliardi ACM et al. I diretriz sobre o consumo de gorduras e saúde cardiovascular.*Arq Bras Cardiol.* 2013;100(1 supl. 3):1-40.

Xavier HT. et al. V diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(4

supl. 1):1-22.

84

Vitaminas e Minerais

Introdução

As vitaminas e os minerais são micronutrientes essenciais, ou seja, precisam ser consumidos pelo ser humano nos alimentos, uma vez que nosso organismo não consegue sintetizar a maioria deles ou faz isto em quantidade insuficiente. São importantes para o adequado funcionamento de diversas enzimas e reações metabólicas do organismo e tanto sua deficiência quanto seu excesso podem causar doenças.

As vitaminas são divididas conforme sua solubilidade em água ou gordura. As lipossolúveis são as vitaminas A, D, E e K, e as hidrossolúveis englobam todas as vitaminas do complexo B e a vitamina C.

Vitaminas

■ Vitamina A (retinol)

A vitamina A (retinol) é uma vitamina lipossolúvel essencial para o organismo humano, importante para o adequado funcionamento do sistema visual, crescimento e desenvolvimento, expressão gênica, sistema imunológico e antioxidante, manutenção da integridade celular das camadas epiteliais e mucosas, sistema reprodutivo e saúde dental e óssea.

É fornecida na dieta sob a forma de vitamina A pré-formada (alimentos de origem animal ricos em retinol ou em precursores de retinol, como fígado, gema de ovo, leite e derivados) ou sob a forma de carotenoides de origem vegetal. Os carotenoides são substâncias com atividade de pró-vitamina A que dentro do nosso organismo conseguem ser convertidos em retinol. Os alimentos vegetais ricos em carotenoides são aqueles de cor amarelo-alaranjada, como cenoura, manga, abóbora, caqui, mamão, e verde-escuros, como espinafre, brócolis, couve, rúcula, almeirão, agrião, acelga,

aspargo e ervilha. A batata-doce também é rica em vitamina A.

A ingestão diária mínima recomendada de vitamina A é de aproximadamente 900 μg/dia (ou 3.000 UI/dia), sendo 1 UI = 0,3 μg de vitamina A.

A deficiência de vitamina A pode ocorrer em pessoas com baixa ingestão de alimentos ricos em vitamina A; em crianças que não tiveram amamentação suficiente, pois o leite materno é riquíssimo em vitamina A; em pessoas com esteatorreia, como após cirurgia bariátrica; e naquelas com ingestão muito baixa de gorduras ou com colestase, uma vez que é uma vitamina lipossolúvel e, para ser absorvida, é necessária a ingestão de gorduras. Em situações de deficiência ocorre cegueira noturna, ressecamento da córnea, pele e cabelos, xerose conjuntival (que pode evoluir em casos extremos para quase ulceração da córnea), hiperqueratose folicular, que resulta em pele muito ressecada, cicatrização lenta, perda de paladar, podendo ainda ocorrer déficit do sistema imunológico, com infecções frequentes, anemia e aumento do risco de nefrolitíase.

Por outro lado, em situações de intoxicação ocorre quadro de hipertensão intracraniana, com cefaleia, vômitos, confusão mental e alterações neurológicas. Pode ainda causar pele seca, áspera e descamativa, fissuras labiais, queda de cabelo, dores ósseas e articulares, sangramentos, hepato e esplenomegalia e anorexia. Doses altas de óleo de fígado de bacalhau ou de suplementação direta com vitamina A podem causar intoxicação por vitamina A. O Adtil, por exemplo, muito utilizado durante a infância para prevenção de deficiência de vitaminas D e A, pode causar intoxicação em caso de uso de mais de quatro gotas ao dia, uma vez que essa dosagem fornece 1.000 UI de vitamina D e 5.000 UI de vitamina A.

O consumo em excesso de alimentos vegetais ricos em betacaroteno pode causar uma condição chamada betacarotenemia, em que a pele da pessoa se torna amarelada. No entanto, essa situação clínica não atribui nenhum risco à saúde do indivíduo.

O diagnóstico de falta ou de excesso de vitamina A pode ser feito com base na dosagem do nível sérico, que estará abaixo ou acima do nível de referência para o laboratório.

Comprimidos de polivitamínico costumam ter em média 400 μg (1.300 UI) de vitamina A. Em caso de deficiência, recomenda-se repor cerca de 1.200 μg (4.000 UI) ao dia, ou 30.000 UI por semana. O Adtil contém 1.250 UI de vitamina A e 250 UI de

vitamina D por gota do medicamento e pode ser utilizado nos casos de necessidade de suplementação da vitamina A.

Vitamina B1 (tiamina)

A vitamina B1, ou tiamina, é hidrossolúvel, como todas as vitaminas do complexo B, absorvida no jejuno proximal, e de importância fundamental para o adequado funcionamento do sistema nervoso, muscular e cardíaco. Situações de deficiência de vitamina B1 podem cursar com danos neurológicos irreversíveis.

Recomenda-se a ingestão diária de pelo menos 1,2 mg/dia de tiamina. As principais fontes alimentares dessa vitamina são cereais integrais, leguminosas (feijão, ervilha, soja), oleaginosas (castanhas), legumes, peixes e carnes suínas, além de todos os tipos de sementes.

A deficiência de tiamina é encontrada principalmente em alcoolistas, pois o álcool interfere em sua absorção, e em pessoas com quadro de desnutrição muito grave, vômitos frequentes ou após cirurgia bariátrica. Na sua deficiência, pode ocorrer neuropatia periférica, que se manifesta por dor, parestesias, queimações, perda de reflexos, cãibras, perda da propriocepção e sensibilidade vibratória, atrofia das panturrilhas e pé caído e alteração em sistema nervoso central com quadro de encefalopatia de Wernicke-Korsakoff: ataxia, nistagmo e confusão mental. Pode ocorrer ainda quadro de insuficiência cardíaca de alto débito (beribéri).

Por ser uma vitamina hidrossolúvel, quando ingerida em excesso a vitamina B1 é geralmente excretada pelos rins, não causando acúmulo no organismo, ao contrário do que ocorre com as vitaminas lipossolúveis, como a vitamina A, que se acumula no fígado causando quadros graves de intoxicação. Em poucos casos descritos de intoxicação por tiamina, pode ocorrer vasodilatação periférica com hipotensão, redução da frequência respiratória e, em casos raríssimos, até morte por parada respiratória.

O diagnóstico de deficiência de vitamina B1 é feito pela dosagem do nível sérico de tiamina, excreção urinária ou transcetolase de eritrócitos (a medida mais sensível).

Comprimidos de polivitamínicos costumam conter aproximadamente 1,2 mg de tiamina em sua composição. O tratamento da deficiência de tiamina é feito com 100 mg de tiamina por via intramuscular 1 vez ao dia, durante 7 a 14 dias, nos casos de

síndrome de Wernicke-Korsakoff, seguidas de 20 a 30 mg, 1 vez ao dia, via oral, por tempo prolongado até que a deficiência desapareça. São exemplos de comprimidos de tiamina no mercado: Benerva (comprimido de 300 mg), Beum (comprimido de 300 mg), Citoneurin (combinado de 100 mg de tiamina, 200 mg de piridoxina e 5.000 µg de B12), entre vários outros tipos de polivitamínicos apresentando combinações de vários tipos de vitaminas do complexo B associados ou não a outras vitaminas.

Vitamina B2 (riboflavina)

A riboflavina, também conhecida como lactoflavina, é uma importante vitamina que participa da formação do dinucleotídio de flavina-adenina (FAD) e mononucleotídio de flavina (FMN), que são moléculas importantes na cadeia transportadora de elétrons para adequada metabolização de carboidratos, proteínas e gorduras, além de ter fundamental importância para a saúde de olhos, boca, pele e cabelos e para o adequado metabolismo e transporte do ferro para a síntese das hemácias.

A ingestão de riboflavina recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) é de 1,3 mg/dia para homens, 1,1 mg/dia para mulheres, 1,4 mg/dia para gestantes e 1,6 mg/dia para lactantes. Os alimentos mais ricos em riboflavina são os leites e derivados, ovos, carnes, vegetais verde-escuros, leguminosas, cereais integrais e sementes.

Pode haver deficiência de riboflavina em etilistas, desnutridos ou pessoas em uso de medicações que reduzam a absorção da riboflavina. Geralmente, a deficiência se manifesta em pessoas com níveis também insuficientes de outras vitaminas do complexo B, uma vez que os alimentos que contêm um tipo de vitamina dentre as demais do mesmo complexo vitamínico são os mesmos. Na deficiência de riboflavina, ocorre fissura labial, estomatite, língua roxa, atrofia de papilas linguais, lábios vermelhos, úlceras orais, gengivite e sangramento gengival, coceira e ardor nos olhos, vermelhidão e lacrimejamento ocular, fotofobia, catarata, dermatite seborreica, neuropatias, depressão, alterações de humor e anemia ferropriva, devido ao mau aproveitamento do ferro na falta de vitamina B2.

Por ser uma vitamina hidrossolúvel e rapidamente excretada na urina, é muito difícil ocorrer intoxicação.

O diagnóstico de deficiência de riboflavina pode ser feito pela dosagem do nível sérico, e sua reposição, se necessária, realizada por formulação manipulada, ofertando

2 a 3 mg de riboflavina ao dia, por exemplo; por comprimidos de polivitamínico ou ainda por meio de vitaminas do complexo B, uma vez que não há no mercado comprimido ofertando apenas riboflavina. Os polivitamínicos costumam ter aproximadamente 1,3 a 3 mg de riboflavina.

Vitamina B3 (niacina)

A niacina, também chamada de nicotinamina, niacinamida ou ácido nicotínico, é uma vitamina muito importante para o organismo, pois faz parte da constituição de nicotinamida adenina dinucleotídio (NAD), nicotinamida adenina dinucleotídio reduzida (NADH), nicotinamida adenina dinucleotídio fosfato (NADP) e nicotinamida adenina dinucleotídio fosfato reduzida (NADPH). Portanto, tem ação fundamental em todo o metabolismo energético celular, na oxidação de carboidratos, proteínas e lipídios, além da função de reparo do ácido desoxirribonucleico (DNA). Faz parte também da constituição de diversos hormônios esteroides, além de ser muito importante para a integridade da pele, das mucosas e do sistema neurológico.

A ingestão recomendada de niacina é de aproximadamente 13 mg/dia, havendo necessidade de suplementação com mais 2 mg/dia em caso de gestantes e mais 5 mg/dia em lactantes. Os principais alimentos ricos em niacina são fígado, aves, carnes, ovos, laticínios, frutas secas, frutas e diversos tipos de legumes, cereais integrais e batata-doce. A niacina pode ser sintetizada a partir do triptofano, aminoácido essencial que pode ser encontrado em diversos alimentos, tais como queijos, castanhas, frutas (abacaxi, abacate, banana, uva, maçã, pera, morango), feijão e ervilha.

Na deficiência de niacina, que pode acontecer no alcoolismo e em pacientes com os mesmos fatores de risco descritos anteriormente para as deficiências das outras vitaminas do complexo B, ocorre a doença chamada de pelagra, que se manifesta por dermatite, diarreia e demência. Fazem parte ainda da sintomatologia da deficiência de niacina: queilose angular, mucosite, estomatite, dor oral, ulcerações, língua careca, glossite, gengivite ulcerativa, irritabilidade, insônia e cefaleia.

Por ser uma vitamina hidrossolúvel e facilmente excretada pela urina, a intoxicação por niacina é extremamente rara. No entanto, quando administrada em doses muito altas, como 500 a 2.000 mg/dia, que é a dose administrada no tratamento de dislipidemias, pode ocorrer rubor facial, prurido, hepatotoxicidade, intolerância gastrintestinal, gota e piora na resistência insulínica com aumento de glicemia.

O tratamento da deficiência de niacina pode ser feito com nicotinamida 10 a 20 mg/dia. Os polivitamínicos em geral costumam conter 10 a 50 mg de nicotinamida por comprimido.

Existem ainda os comprimidos do próprio ácido nicotínico, porém em doses muito maiores, de 250 a 1.000 mg, para tratamento de dislipidemias. Nessas situações, o ácido nicotínico pode ser administrado em doses de 1 a 2 g/dia, visando obter redução de 20 a 50% na trigliceridemia e aumento de 10 a 30% no colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-c). É um dos medicamentos mais eficazes na obtenção desse tipo de resultado, no entanto é muito pouco utilizado pela sua baixa tolerância, principalmente pelos efeitos gastrintestinais nestas dosagens. Em doses elevadas, o ácido nicotínico é capaz de inibir a lipase hormônio sensível dos adipócitos, com isso diminuindo a lipólise periférica e o nível sérico de triglicerídios e reduzir o catabolismo de Apo A1, aumentando consequentemente o nível sérico do HDL-c.

Ex-vitamina B4 (adenina)

Antigamente considerava-se a adenina como a vitamina B4. Atualmente, ela deixou de ser considerada uma vitamina, e agora é considerada uma purina que, juntamente com a timina, compõe uma das duas purinas importantes para a fabricação de DNA e ácido ribonucleico (RNA). Há ainda três pirimidinas, guanina, citosina e uracila, que em conjunto com as purinas formam os cinco tipos de bases nitrogenadas disponíveis para a síntese de todo o DNA e RNA humano.

Além de participar da formação das bases nitrogenadas, a adenina tem também um importante papel no metabolismo celular e energético, uma vez que faz parte da composição de adenosina trifosfato (ATP), adenosina monofosfato cíclico (cAMP) FAD, NAD e todos os seus derivados.

Vitamina B5 (ácido pantotênico)

O ácido pantotênico é uma vitamina muito importante para a síntese da coenzima A, importante no metabolismo de carboidratos, gorduras e proteínas, na síntese de hormônios esteroides, na formação de anticorpos e células sanguíneas e na integridade das cartilagens.

A necessidade mínima diária de ingestão de ácido pantotênico recomendada é de 5

mg/dia. Os alimentos mais ricos nessa vitamina são fígado, aves, salmão, ovos, leite e derivados, cogumelos, abacate, milho, legumes, vegetais, cereais integrais e batata-doce. Por estar difusamente presente em diversos tipos de alimentos, sua deficiência é muito rara, ocorrendo apenas em casos de desnutrição grave.

Nessa deficiência, pode ocorrer queda de imunidade pela dificuldade na produção de anticorpos, fadiga, insônia, cãibras, fraqueza de unhas e cabelos e dores abdominais.

Por ser hidrossolúvel e excretada pelos rins, sua intoxicação é extremamente rara.

Sua reposição pode ser feita com polivitamínicos, que geralmente contêm de 5 a 10 mg de ácido pantotênico por cápsula.

Vitamina B6 (piridoxina)

A piridoxina é uma vitamina hidrossolúvel muito importante para o adequado metabolismo dos aminoácidos, transporte de ferro e síntese de hemoglobina, funcionamento do sistema nervoso e síntese de hormônios.

A ingestão mínima diária recomendada é de 1,3 mg. Pode ser encontrada em carnes de aves, peixes, fígado, ovos, laticínios, leguminosas, oleaginosas, cereais integrais, aveia, trigo integral, batata, banana e vegetais verdes.

Pode estar deficiente em etilistas, pessoas com desnutrição grave ou pacientes em uso de medicações, como isoniazida, hidralazina e anticonvulsivantes, que aumentam seu metabolismo e reduzem sua concentração sérica.

No quadro clínico de deficiência de piridoxina pode ocorrer glossite, queilite, gengivite, dermatite, náuseas, fraqueza, anemia, hiper-homocisteinemia, irritabilidade, neuropatia periférica e convulsões.

Diferentemente das outras vitaminas do complexo B, a piridoxina não é totalmente excretada pelos rins, podendo ficar uma parte estocada dentro dos músculos do indivíduo. Portanto, em casos de suplementação excessiva pode ocorrer intoxicação com danos neurológicos às vezes irreversíveis.

O tratamento da deficiência de piridoxina pode ser feito com polivitamínicos ou com comprimidos de piridoxina, que contêm em média 50 mg de piridoxina por comprimido.

Há ainda alguns estudos tentando demonstrar que a suplementação com piridoxina

pode ser útil na redução dos sintomas da tensão pré-menstrual, mas sua eficiência neste quesito ainda não foi comprovada.

Vitaminas B7 ou B8 (biotina)

A biotina, também chamada de vitamina B7, vitamina B8 e vitamina H, é hidrossolúvel e muito importante para a saúde da pele e fâneros, sendo muito usada no tratamento de doenças eczematosas e calvície, também importante na via da gliconeogênese, no metabolismo de carboidratos e gorduras, na redução do nível sérico de colesterol e na saúde do sistema nervoso e hematopoético.

A necessidade mínima recomendada de ingestão de biotina é de 30 µg/dia. Por ser uma vitamina também sintetizada pela nossa flora intestinal, sua deficiência é muito rara. Os alimentos mais ricos em biotina são as oleaginosas, cereais integrais, laticínios, gema de ovo, aves, fígado, gérmen de trigo e frutas, como melão, abacaxi, morango, melancia, abacate e banana.

Na sua deficiência, ocorre fotossensibilidade, eczemas, enfraquecimento de unhas e cabelos, calvície, anorexia, dores musculares, fadiga, náuseas, anemia e hipercolesterolemia.

Por ser hidrossolúvel e excretada facilmente pelos rins, sua intoxicação é extremamente rara.

Sua reposição pode ser feita com utilização de polivitamínicos, que contêm aproximadamente 30 a 50 µg de biotina por comprimido. Há ainda disponíveis comprimidos de biotina não associada a outras vitaminas, que são formulados em concentrações mais altas, como 500 µg por comprimido, muitas vezes prescritos por dermatologistas para melhora de pele e cabelos.

Vitaminas B9, B10 ou B11 (ácido fólico)

O ácido fólico, também chamado de vitamina B9, B10 ou B11, é uma vitamina essencial para a adequada síntese de DNA e RNA, portanto é importante para o crescimento celular do organismo, a síntese das células hematopoéticas e a formação do sistema nervoso central fetal. Além disso, participa da formação e decomposição do fibrinogênio.

Sua necessidade de ingestão diária mínima recomendada é de 400 µg, mas se

recomenda que mulheres que estejam planejando engravidar já iniciem uma suplementação com pelo menos 1 mg de ácido fólico ao dia, para prevenir defeitos de fechamento de tubo neural de uma eventual gravidez.

Os alimentos mais ricos em ácido fólico são as folhas, mas essa vitamina também está presente em alguns legumes, leguminosas, oleaginosas e sementes. Pode estar deficiente em pessoas que não ingerem vegetais, no alcoolismo, na desnutrição ou no uso de medicamentos, como sulfassalazina, pirimetamina e triantereno, que podem prejudicar a sua absorção.

O ácido fólico e a vitamina B12 são essenciais para oferecer um grupo metil para a sulfidrila da homocisteína, transformando-a em metionina, que é um aminoácido muito importante para ofertar esse grupo metil na síntese de ácidos nucleicos. Portanto, na deficiência de acido fólico ou de B12, o nível sérico de homocisteína sobe. A homocisteína tem um grupo sulfidrila que é muito reativo e pode causar reação com outras substâncias no plasma, aumentando muito o estado inflamatório e o risco cardiovascular.

Podem ocorrer na deficiência de ácido fólico: anemia megaloblástica com hiper-homocisteinemia, dermatite, glossite atrófica, queilite angular, mucosite, risco aumentado de candidíase, gengivite, úlceras dolorosas em língua e cavidade oral, língua vermelha, aftas, náuseas, diarreia, problemas digestivos, anorexia, fadiga, depressão e problemas mentais. Além disso, sua deficiência nas primeiras semanas de gestação pode causar defeitos do tubo neural. Por esse motivo, a suplementação pré-concepcional é altamente recomendada.

Por ser hidrossolúvel e facilmente excretado na urina, a intoxicação por ácido fólico é muito rara. Em situações de ingestão acima de 100 vezes o valor diário recomendado, pode ocorrer aumento do risco de crises convulsivas e de lesões neurológicas em pacientes com déficit de vitamina B12 concomitante.

Na suspeita de deficiência de acido fólico, pode-se fazer sua dosagem direta no sangue ou fazer dosagem da homocisteína, que, quando elevada, pode ser em decorrência da deficiência de ácido fólico.

O tratamento é feito com suplementação de ácido fólico, que pode ser administrado na dosagem de 1 a 5 mg/dia. Nos casos de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, sua deficiência é prevenida pela suplementação com polivitamínicos, que geralmente

contêm uma pequena quantidade de ácido fólico dentro de cada comprimido (cerca de 250 μg).

Vitamina B12 (cobalamina ou cianocobalamina)

A cianocobalamina é uma vitamina importante para a conversão de homocisteína em metionina e também importante para a conversão do ácido metilmalônico em ácido succínico. Tem fundamental importância no metabolismo dos aminoácidos e ácidos nucleicos, na hematopoese e no adequado funcionamento do sistema nervoso.

Sua necessidade de ingestão mínima recomendada é de 2,4 μg/dia. Está presente principalmente em carnes e derivados animais, como leite e ovos. A vitamina B12 não está presente em alimentos de origem vegetal e, portanto, seu nível sérico pode estar reduzido em pessoas vegetarianas estritas. Para a sua absorção, é necessário que haja a ligação da vitamina B12 com o fator intrínseco produzido no estômago, de modo que ambos possam ser absorvidos juntos no íleo. Assim, em doenças gástricas como a anemia perniciosa, quando ocorre atrofia da mucosa gástrica e déficit na síntese do fator intrínseco, ou em cirurgias como gastroplastia redutora ou desvio do íleo terminal, a vitamina B12 deixa de ser absorvida por via oral e precisa ser suplementada por via parenteral.

A deficiência de B12 pode ocorrer em situações de disabsorção, como gastrectomia, cirurgia bariátrica, deficiência autoimune de fator intrínseco (anemia perniciosa), doenças no íleo terminal e dieta vegetariana estrita, ou situações de desnutrição, como alcoolismo ou doenças crônicas. Algumas medicações, como a metformina, também podem reduzir a absorção de vitamina B12, que, portanto, deve ser monitorada nos pacientes diabéticos em uso dessa medicação. Na sua deficiência, pode ocorrer anemia megaloblástica, mielopatia, neuropatia, perda de propriocepção e sensibilidade vibratória, alteração de marcha, impotência, perda de concentração, memória e atenção, confusão mental e até demência. Também ocorre aumento de homocisteína e ácido metilmalônico, elevando o risco cardiovascular.

Apesar de a intoxicação por vitamina B12 ser bastante rara por ser facilmente excretada na urina, o quadro clínico de intoxicação consiste em lesões cutâneas e esplênicas.

Para avaliação do nível sérico de vitamina B12 no organismo, pode ser feita a

dosagem direta no sangue ou a dosagem de marcadores bioquímicos da sua deficiência, pois parece que o nível sérico de B12 não reflete muito bem o nível intracelular, como a homocisteína e o ácido metilmalônico, que são marcadores mais sensíveis da deficiência de B12 do que o seu próprio nível sérico. A dosagem de ácido metilmalônico não é tão difundida e tão comum como a de homocisteína. É preciso lembrar que não apenas a deficiência de vitamina B12, mas também a de vitamina B6 e B9 também podem causar hiper-homocisteinemia.

Em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, deve-se almejar valores sempre acima de 300 pg/mℓ de vitamina B12.

O tratamento é feito com suplementação de B12, que pode ser oral (500 µg por via oral ou 350 µg sublingual por dia), parenteral (p.ex., 1.000 µg por via intramuscular mensal, ou 5.000 µg trimestrais) ou nasal (*spray* nasal 500 µg nasal por semana). O Citoneurin é uma combinação de tiamina 100 mg, piridoxina 200 mg e cianocobalamina 1.000 ou 5.000 µg, havendo disponíveis as formulações pelas vias oral e intramuscular.

Vitaminas B13 (ácido orótico), B14 (xantopterina), B15 (ácido pangâmico), B16 (dimetilglicina), B17 (laetrile ou amigdalina) etc.

Essas vitaminas são pouco estudadas e conhecidas, muitas delas nem são reconhecidas atualmente como vitaminas. Ainda não se conhece muito bem a quantidade mínima de ingestão recomendada, quais são os alimentos ricos em cada uma delas e nem as consequências clínicas de sua falta ou deficiência. Portanto, são micronutrientes ainda em estudo.

Complexo B

Atualmente, portanto, consideram-se como vitaminas do complexo B as oito seguintes: B1 (tiamina), B2 (riboflavina), B3 (niacina), B5 (ácido pantotênico), B6 (piridoxina) B7 (biotina), B9 (ácido fólico) e B12 (cianocobalamina).

Vitamina C

A vitamina C, também denominada ácido ascórbico, é uma molécula utilizada na hidroxilação de diversas reações químicas celulares. É hidrossolúvel, de coloração branca e inodora. Quando submetida a altas temperaturas, por um longo período, é destruída.

As suas funções no organismo são diversas: auxilia na resposta imunitária, ajuda no crescimento saudável das células de ossos, dentes, gengiva, ligamentos e vasos sanguíneos, auxilia na utilização eficiente do ferro, sendo importante para o funcionamento dos leucócitos sanguíneos. É essencial para a boa cicatrização e síntese de colágeno, além de ter uma função antioxidante na regeneração da glutationa.

A dose mínima recomendada de vitamina C varia com idade, peso, sexo, grupo de risco e de acordo com os critérios aplicados em cada país, mas normalmente a dose é de 60 a 90 mg/dia.

Essa vitamina é encontrada em alimentos como frutas cítricas (laranja, limão, acerola, goiaba, kiwi, morango), tomate, pimentão-doce, brócolis, couve-flor, batatas, batata-doce, goiaba, manga, alface, alho, rúcula, entre outros.

O resultado da falta prolongada de vitamina C no organismo é a avitaminose, denominada escorbuto, em que os sintomas apresentados pelos indivíduos acometidos são: hemorragias gengivais, tumefação purulenta das gengivas, gengivite, desestabilização dentária, péssimo estado de conservação dos dentes, cáries, língua despapilada, dores nas articulações, feridas que não cicatrizam, lesões de pele com petéquias nos folículos pilosos e equimoses. Estão sob risco de deficiência os idosos, etilistas, tabagistas e pessoas com doenças crônicas. Em caso de deficiência, a reposição de vitamina C pode ser efetuada com o uso de suplementos disponíveis nas dosagens de 500 a 1.000 mg/dia.

Por ser hidrossolúvel, a intoxicação por alta ingestão dessa vitamina ocorre raramente. No entanto, se ingerida em doses muito elevadas, pode causar efeito laxativo, epigastralgia e nefrolitíase.

Vitamina D (calciferol)

A vitamina D, ou calciferol, é lipossolúvel e possui uma peculiaridade que a distingue de todas as outras vitaminas: sua aquisição pelo organismo vem apenas em pequena quantidade pela alimentação, sendo a maior parte advinda da síntese cutânea diante da exposição aos raios ultravioleta. Pessoas com baixa exposição solar geralmente têm deficiência de vitamina D, mesmo com uma alimentação equilibrada, que fornece aproximadamente 200 UI/dia de vitamina D, enquanto as necessidades diárias dessa vitamina são de aproximadamente 800 a 1.000 UI/dia.

Existem dois tipos de vitamina D: o ergocalciferol (ou vitamina D2, de origem vegetal, presente principalmente em cogumelos e leveduras) e o colecalciferol (ou vitamina D3, de origem animal, presente em peixes, como bacalhau, sardinha, atum, salmão, arenque, e em alimentos como fígado, gema de ovo, manteiga, leite e derivados). O colecalciferol também pode ser sintetizado pela pele humana mediante exposição solar, dependente sobretudo da concentração cutânea de 1,7-de-hidrocolesterol [cujos valores dependem de idade, genética e níveis séricos de paratormônio (PTH)], bem como da intensidade e frequência da exposição solar.

Uma vez na corrente sanguínea, tanto o colecalciferol quanto o ergocalciferol sofrem a primeira hidroxilação no fígado, convertendo-se em 25-hidroxivitamina D (ou 25-hidroxicalciferol), que representa os estoques corporais de vitamina D no organismo. Posteriormente, ocorre uma segunda hidroxilação renal pela enzima 1-alfa-hidroxilase, formando a 1,25-di-hidroxivitamina D (ou 1,25-di-hidroxicalciferol, ou calcitriol), que é a forma mais ativa da vitamina D no organismo.

A vitamina D tem um papel clássico importante, aumentando a absorção intestinal de cálcio e fósforo, promovendo maior reabsorção tubular renal de cálcio e maior excreção renal tubular de fósforo, reduzindo a secreção de PTH pelas paratireoides e, dessa maneira, sendo uma vitamina fundamental na manutenção dos níveis séricos adequados de cálcio e fósforo, evitando doenças osteometabólicas, como raquitismo e osteomalácia. No entanto, foi descoberta, nos últimos anos, uma série de ações extracalcêmicas dessa vitamina, como sua atuação na manutenção da resposta imunológica e no combate a infecções e a doenças autoimunes, como o diabetes melito tipo 1 e a esclerose múltipla, na melhora da ação periférica da insulina e na melhor secreção pancreática de insulina, diminuindo o risco de diabetes melito tipo 2, na redução da secreção renal de renina e, portanto, dos riscos de hipertensão e cardiovascular, além de ação antineoplásica, resultando em menor incidência de vários tipos de tumores, como câncer de cólon, mama e próstata, redução da fraqueza muscular, produzindo menor índice de quedas e fraturas em idosos, entre várias outras ações benéficas dessa vitamina que vêm sendo estudadas e aprendidas com o passar dos anos.

A necessidade recomendada diária de vitamina D é de aproximadamente 800 UI (ou 20 μg) ao dia. Diversas situações podem predispor à sua deficiência, por exemplo, em

prematuros, idosos, pessoas institucionalizadas, obesos, negros ou indivíduos com doenças de pele, com pouca exposição solar ou que vivem longe dos trópicos, com quadro de disabsorção, hepatopatia ou nefropatia ou, ainda, aqueles com suspeita de doenças osteometabólicas ou em uso de medicamentos que aumentam o metabolismo da vitamina D, como corticoides, anticonvulsivantes e anticoagulantes. Para esses pacientes, a dosagem da vitamina D deve ser feita de maneira direta, solicitando-se a dosagem de 25OH-vitamina D, que realmente representa os estoques corporais de vitamina D. A dosagem da 1,25-di-hidroxivitamina D só deve ser realizada nas condições em que se suspeita de deficiência da segunda hidroxilação da vitamina D, que podem acontecer na insuficiência renal crônica ou no hipoparatireoidismo.

A deficiência de vitamina D pode causar osteoporose, osteopenia, osteomalácia, raquitismo, hipocalcemia, doenças osteometabólicas e hiperparatireoidismo secundário, além de aumentar o risco de algumas doenças autoimunes e neoplasias. Em situações de deficiência, pode-se fazer a suplementação com gotas ou comprimidos de colecalciferol ou orientar o paciente a se expor mais ao sol. Geralmente, prefere-se a suplementação com aproximadamente 2.000 UI/dia de vitamina D ao dia em casos de insuficiência, podendo-se fazer uso de doses maiores ou até de doses de ataque, como 50.000 UI semanais por 6 semanas, em casos de deficiência grave.

O excesso de vitamina D pode causar problemas como hipercalcemia, hipercalciúria, nefrolitíase e perda de função renal. Este tipo de problema surge quando o nível sérico de vitamina D ultrapassa valores de 150 ng/mℓ.

Vitamina E (tocoferol)

A vitamina E é lipossolúvel e tem importância fundamental no organismo devido à sua ação antioxidante, prevenindo danos celulares provenientes das espécies reativas de oxigênio (ROS) que são produzidas diariamente pelas reações metabólicas do organismo. Em conjunto, as vitaminas E, A, C e a glutationa correspondem aos principais antioxidantes endógenos de nosso organismo. A quantidade de vitamina E nas membranas celulares determinará a suscetibilidade da célula em sofrer ou não dano provocado pelos radicais livres. Ao fornecer grupos H^+ para radicais livres produzidos, a vitamina E consegue evitar a peroxidação lipídica das membranas, proteínas e ácidos nucleicos das células. A vitamina E também tem ação anticoagulante e ação importante para a saúde do sistema nervoso.

A vitamina E é absorvida no intestino delgado dependente da solubilização nas micelas a partir dos ácidos biliares, e é transportada nos quilomícrons, sendo hidrolisada pela lipoproteína lipase na circulação para sua captação pelos tecidos extra-hepáticos, de modo que o restante é enviado para o fígado, onde fará parte da síntese das moléculas de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL).

A necessidade mínima diária recomendada de vitamina E é de 15 mg (ou 15 UI), e essa vitamina pode ser encontrada principalmente em vegetais folhosos, oleaginosas, óleos vegetais, germe de trigo, cereais integrais, gema de ovo e fígado. Sua deficiência pode ocorrer em pessoas com ingestão muito pobre dessa vitamina ou naquelas com doenças disabsortivas, que cursam com esteatorreia, como fibrose cística, cirurgia bariátrica e doenças inflamatórias intestinais. Também pode ocorrer hipovitaminose E em doenças genéticas, como a abetalipoproteinemia, uma doença que cursa com colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) extremamente baixo, e na deficiência de transportador de vitamina E.

A hipovitaminose E caracteriza-se por retinite pigmentar, ataxia, arreflexia, alterações de sensibilidade, propriocepção e marcha, oftalmoplegia, neuropatia, maior agregação plaquetária, anemia hemolítica, lesões musculares, hepáticas e esqueléticas. No caso de deficiência, o tratamento é feito com 100 a 400 UI de vitamina E ao dia. Há atualmente algumas vertentes de pesquisa em suplementação com vitamina E para tratamento de esteato-hepatite não alcoólica e neuropatia diabética.

A hipervitaminose E, por sua vez, pode causar maior risco de hemorragias, acidente vascular cerebral hemorrágico, náuseas, cefaleia, hipoglicemia e alterações nas funções neutrofílicas.

Vitamina K

A vitamina K atua na regulação de três processos fisiológicos: coagulação sanguínea, metabolismo ósseo e biologia vascular.

A ingestão diária recomendada para adultos varia de 90 a 120 μg/dia. Encontra-se disponível em inúmeros alimentos de origem animal e vegetal. Entre suas principais fontes estão: leite, repolho, espinafre, nabo, brócolis, couve, ovo, alface, fígado e óleos de canola e de soja.

Suas diferentes formas são: filoquinona (vitamina K1), forma predominante

encontrada nos vegetais, sendo as principais fontes os óleos vegetais e as hortaliças; di-hidrofiloquinona (dK), formada no processo de hidrogenação de óleos vegetais; menaquinona (vitamina K2), esta é sintetizada por bactérias e pode variar de MK1 a MK13 e está presente em produtos de origem animal e fermentados; e menadinona (vitamina K3), um composto sintético que, no intestino, é convertido em K2.

A absorção dessa vitamina ocorre no intestino delgado, e seu transporte, pelas vias linfáticas. Para que desempenhe normalmente seu papel, necessita de um fluxo biliar e de suco pancreático normal, além de um nível de gordura adequado na dieta. Existem fatores que podem interferir em sua absorção, como fisiologia individual, doenças específicas, má absorção do aparelho gastrintestinal, secreção de bile, estado nutricional, baixa ingestão das fontes dessa vitamina, utilização de anticoagulantes cumarínicos, nutrição parenteral total e ingestão excessiva de vitaminas A e E.

Sua excreção ocorre em torno de 20% pela urina e 40 a 50% pelas fezes, independentemente da dose ingerida. Concentrações plasmáticas menores ocorrem em indivíduos com mais de 30 anos de idade, ocorrendo aumento após esse período, de modo que em pessoas acima de 60 anos, em especial do sexo feminino, a concentração é maior do que a observada em pessoas abaixo de 40 anos.

A deficiência dessa vitamina pode ocorrer em consequência de problemas na absorção intestinal, ingestão terapêutica ou acidental de uma substância antagonista da vitamina K ou, em raros casos, falta de vitamina K na alimentação. Seu resultado pode ser o risco de hemorragia, calcificação da cartilagem, malformação dos ossos ou depósito de sais de cálcio na parede das artérias.

Já em excesso, a vitamina K pode causar anemia hemolítica e icterícia.

Minerais

Ferro

O ferro é um mineral de importância fundamental no transporte do oxigênio por meio da hemoglobina. Além de participar da síntese da hemoglobina, também atua na síntese da mioglobina e em diversas reações enzimáticas no organismo. É o mineral cuja deficiência é mais prevalente no Brasil, sendo a principal causa de anemia na atualidade.

A necessidade diária de ingestão de ferro é de aproximadamente 5 mg para os homens e 8 a 10 mg para as mulheres durante a menacme, uma vez que elas perdem ferro mensalmente durante a menstruação. Na gravidez e na lactação, essa necessidade chega a 20 a 30 mg de ferro elementar ao dia. Sabe-se que apenas cerca de 2 a 15% do ferro ingerido é absorvido, e a capacidade de absorção intestinal de ferro aumenta em situações de ferropenia e reduz nas situações de suficiência de ferro. Assim, estima-se que a quantidade diária de ferro absorvida seja algo em torno de 1 mg para homens e 1,5 mg para mulheres, que equivale à quantidade excretada diariamente. Ainda, o ferro heme, de origem animal, tem absorção de 15 a 35%, portanto, muito maior que a taxa de absorção do ferro não heme, de origem vegetal, cuja absorção não ultrapassa 2 a 20%, mesmo quando ingerido com grandes quantidades de vitamina C, que sabidamente aumenta a sua absorção. O cálcio interfere na absorção do ferro e, por isso, não se deve recomendar a ingestão de leite ou derivados durante as principais refeições, pois estes são os momentos em que a quantidade de ferro ingerida é a maior do dia.

As principais fontes de ferro na alimentação são as carnes, na forma de ferro heme, portanto mais bem absorvido, e vegetais folhosos, principalmente folhas verdes, na forma de ferro não heme, que é menos absorvido.

A deficiência de ferro causa anemia ferropriva, coiloníquia, atrofia de papilas linguais, alterações musculares, pica, atraso do desenvolvimento cognitivo, parto prematuro e mortalidade fetal e materna.

O melhor exame para avaliar o estoque de ferro no corpo é a ferritina, e não o ferro sérico. O segundo melhor exame é a saturação de transferrina. O valor do ferro sérico é utilizado para o cálculo da saturação de transferrina, mas na verdade o valor absoluto nem sempre tem correlação direta com o estoque de ferro no organismo.

Na deficiência de ferro, deve-se fazer sua reposição com suplementos contendo 40 a 60 mg de ferro elementar por cápsula. No caso da ingestão de sulfato ferroso, a suplementação deve ser feita de preferência em meio ácido, longe das principais refeições. Em caso de ferro quelado, pode ser ingerido em qualquer momento do dia. A ingestão de 40 a 50 mg de vitamina C juntamente com o ferro aumenta a sua absorção. Nos casos de anemia ferropriva, recomenda-se repor o ferro por pelo menos 4 meses, a fim de repor os estoques adequados de ferritina, que devem permanecer idealmente acima de 50 ng/mℓ.

Como o ferro dificilmente é excretado pelo organismo, nos casos de suplementação excessiva, pacientes politransfundidos ou na hemocromatose hereditária (na qual as proteínas responsáveis pela absorção intestinal do ferro ficam constitutivamente ativas, independentemente do nível sérico deste mineral), pode ocorrer depósito ectópico de ferro em diversos órgãos do corpo, causando prejuízo da função de múltiplos órgãos, como fígado, pâncreas, coração, articulações, pele, hipófise etc.

Cálcio

O cálcio é um mineral de fundamental importância para o metabolismo ósseo, e 99% do cálcio do nosso organismo se encontra nos ossos e dentes, e 1% no sangue, no qual seu nível sérico deve ser estritamente regulado para permitir adequadas reações enzimáticas e adequados contração, relaxamento e força muscular, tanto da musculatura esquelética quanto da cardíaca e respiratória. Além disso, tem importância fundamental na transmissão dos impulsos elétricos pelo sistema nervoso e faz parte também da síntese dos fatores de coagulação, juntamente com a vitamina K.

A ingestão mínima recomendada de cálcio elementar na dieta é de 1.300 mg/dia para crianças e adolescentes na fase de estirão puberal, entre 9 e 18 anos, na gravidez e lactação; 1.000 mg/dia para adultos até 70 anos; 1.200 mg/dia para mulheres pós-menopausa (> 50 anos) e idosos > 70 anos.

Os alimentos mais ricos em cálcio são os leites e derivados, e cada porção deles (200 mℓ de leite ou iogurte ou 30 g de queijo) equivale a aproximadamente 300 mg de cálcio elementar.

Geralmente apenas 30% do cálcio ingerido é realmente absorvido, e este montante deve ser igual ao excretado pelos rins. Portanto, se uma pessoa consome 1.000 mg de cálcio ao dia, ela deve absorver 300 mg e excretar 300 mg naquele dia, para manter o equilíbrio. A absorção intestinal ocorre principalmente no duodeno e no jejuno, mas também em menor quantidade no íleo e no cólon. O cálcio ingerido é absorvido no intestino de forma transcelular, isto é, através da célula, sendo este um transporte ativo dependente da vitamina D, que estimula a síntese dos transportadores da membrana e das calbindinas, proteínas intracelulares que levarão o cálcio da membrana apical para a membrana basocelular do enterócito; e também de forma paracelular, por transporte passivo e, portanto, independente das calbindinas intestinais.

É comum haver insuficiência de cálcio na dieta, pois a necessidade diária de cálcio elementar gira em torno de 1.000 mg/dia, o que equivale a três porções de leite ou derivados ao dia, que muitas vezes não são alcançadas nas dietas tradicionais. Portanto, a sua ingestão deve ser sempre recomendada, de preferência na forma alimentar e não em suplementos, pois estudos recentes mostraram aumento do risco cardiovascular se a suplementação fosse feita na forma de comprimidos de cálcio. Por isso, essa forma de suplementação deve ser reservada apenas àqueles pacientes que não podem ou não têm condições de ingerir as quantidades recomendadas de leite e derivados ao dia por alergia ou intolerância, por exemplo. Nestes casos, orienta-se o uso de suplementos de cálcio. Vários desses suplementos estão disponíveis no mercado, como carbonato de cálcio, glucobionato de cálcio, citrato de cálcio, entre outros, com doses de aproximadamente de 500 mg de cálcio elementar por comprimido, que pode ser tomado em uma ou duas administrações diárias.

Em situações de deficiência de cálcio, podem ocorrer doenças osteometabólicas, como osteoporose, osteopenia, osteomalácia e raquitismo, além de hiperparatireoidismo secundário. A hipocalcemia pode causar hiperexcitabilidade muscular, parestesias, sinais de Chvostek e Trousseau, alargamento do intervalo QT e arritmias cardíacas.

O excesso de cálcio na dieta geralmente é eliminado pelos rins, podendo causar hipercalciúria, nefrolitíase e comprometimento de taxa de filtração glomerular.

Iodo

O iodo é um mineral necessário para a síntese dos hormônios tireoidianos.

A dose diária recomendada de iodo para adultos é de aproximadamente 150 μg por dia, aumentando para 250 μg/dia na gestação. Os principais alimentos ricos em iodo são frutos do mar, camarões, ostras, moluscos, mariscos e peixes de água salgada. Leite e ovos também são fontes de iodo, desde que oriundos de animais que tenham pastado em solos ricos em iodo ou foram alimentados com rações que continham o nutriente. Além disto, desde a década de 1950, a iodação do sal é regulamentada em lei, de modo que todos os alimentos muito salgados também são fonte de iodo na alimentação.

Na deficiência de iodo, pode ocorrer bócio endêmico, adenomatoso e multinodular. Atualmente, a deficiência é bem mais rara, pois a iodação do sal praticamente

erradicou essa deficiência. Nos casos em que a deficiência de iodo ocorre em mulheres grávidas ou durante a infância, pode ocasionar o hipotireoidismo, causando o cretinismo, no qual a criança nasce com comprometimento do sistema nervoso e retardamento mental e físico. O tratamento da carência do iodo consiste na administração de iodo em doses de aproximadamente 10 vezes a quantidade mínima recomendada diária, por várias semanas.

Já o excesso de iodo no organismo pode causar tireoidite crônica autoimune de Hashimoto, podendo gerar hipotireoidismo, pelo efeito de Wolff-Chaickoff, ou hipertireoidismo, pelo efeito de Jod Basedow.

Caso se deseje saber como anda o estoque corporal de iodo do indivíduo, deve-se dosar o iodo urinário, que é bem mais sensível do que o sérico.

Selênio

O selênio é um mineral importante, pois faz parte de muitas enzimas chamadas selenoproteínas, que são fundamentais para o adequado funcionamento da tireoide e para a adequada formação de importantes antioxidantes naturais do organismo, como a glutationa peroxidase. Além disso, atua no sistema imunológico, e muitos estudos têm sido realizados, demonstrando sua ação como possivelmente preventiva no surgimento de alguns tipos de neoplasias. São exemplos de selenoproteínas: deiodinases, glutationa peroxidase, selenoproteína plasmática e selenoproteína muscular.

A ingestão mínima diária recomendada de selênio é de apenas 50 µg/dia. O alimento mais rico em selênio entre todos conhecidos é a castanha-do-pará, que chega a ter 160 µg de selênio, dependendo do tamanho da castanha. Outros alimentos que também contêm selênio em sua composição são os ovos e grãos integrais.

A deficiência de selênio pode ocorrer em algumas situações, como quimioterapia com asparagina, ou em locais com baixo conteúdo de selênio no solo. Nestes casos, a deficiência de selênio pode estar associada a cardiomiopatia (doença de Keshan), artropatia e a maior risco de autoimunidade tireoidiana, e a reposição pode ser feita com uma castanha-do-pará ao dia ou com suplementos contendo aproximadamente 100 a 200 µg/dia de selênio.

A intoxicação por selênio é rara e pode causar queda de unhas e cabelos, mialgia, dermatites, náuseas e vômitos.

Cromo

O cromo é um mineral essencial ao organismo humano, sendo importante principalmente no metabolismo dos carboidratos e proteínas, e especialmente importante na adequada ação da insulina. Tem a função de potencializar a ação da insulina via apocromodulina. A apocromodulina é uma proteína intracelular que, quando se liga a quatro moléculas de cromo, passa a ativar a função de tirosinoquinase do receptor de insulina, favorecendo a atividade da via de sinalização da insulina. Na sua deficiência pode haver maior risco de desenvolvimento de intolerância a glicose e diabetes, sendo muitas vezes até utilizada a suplementação de picolinato de cromo como uma substância com potencial de ajudar nesses estados de resistência à insulina, apesar de até o momento os estudos não serem unânimes na capacidade da suplementação do cromo em reduzir a glicemia e a insulinemia de pacientes diabéticos.

Além disso, sabe-se que o cromo inibe a atividade da enzima HMG-CoA redutase (3-hidroxi 3-metil-glutaril-coenzima A redutase), enzima-chave na síntese de colesterol, de modo que sua suplementação causa melhora do perfil lipídico.

Alguns estudos mostram a suplementação de cromo como capaz de reduzir a fissura por ingestão de doces, além de parecer melhorar a composição corporal, reduzindo a massa de gordura e aumentando a muscular. No entanto, esses efeitos ainda são controversos e não comprovados na literatura.

A ingestão diária recomendada de cromo é de cerca de 35 μg/dia, e os principais alimentos fonte desse mineral são fígado, carnes, oleaginosas, leguminosas, cereais integrais, levedo de cerveja e cogumelos. O aporte diário de cromo é frequentemente menor do que suas necessidades diárias, principalmente em pessoas que consomem muitos alimentos refinados e não integrais.

Na sua deficiência, podem ocorrer quadros de resistência insulínica, intolerância à glicose e fissura por doce, além de ansiedade, fadiga, problemas psiquiátricos, doenças cardiovasculares ateroscleróticas e problemas de crescimento. Pode ser tratada com picolinato de cromo, 200 a 400 μg/dia.

Pode haver toxicidade por cromo com o uso exagerado de suplementos alimentares. Em excesso, o cromo pode causar anorexia, dermatites, úlceras, problemas renais e hepáticos.

Zinco

O zinco é um mineral essencial para o corpo humano. Participa da composição de mais de 100 enzimas do nosso organismo, sendo especialmente importante para o adequado funcionamento do sistema imunológico, cicatrização de feridas, divisão celular, reparo tecidual e saúde da pele e dos cabelos. Participa do metabolismo das proteínas e dos ácidos nucleicos, da síntese do DNA e da sensação de olfato e paladar. Participa também da sinalização adequada da insulina, e sua deficiência pode causar piora na sensibilidade à insulina.

A ingestão mínima recomendada diária de zinco é de aproximadamente 8 a 10 mg/dia, e os alimentos mais ricos nesse mineral são as carnes, aves, peixes, ostras, mariscos, oleaginosas, cereais integrais, arroz integral, sementes e leguminosas.

A deficiência extrema de zinco ocorre no defeito congênito de absorção de zinco (acrodermatite enteropática). A deficiência moderada pode causar atraso de crescimento e desenvolvimento em crianças e adolescentes, queda de cabelos, unhas fracas, lesões oculares e de pele, diarreia, disfunção sexual, cansaço, depressão, perda de apetite, alterações de olfato e de paladar, perda de peso, perda de memória, déficit de cicatrização e queda do sistema imunológico com infecções repetitivas. A reposição pode ser feita com 15 a 150 mg/dia de zinco elementar ao dia (p.ex., sulfato de zinco 70 mg 1 comprimido ao dia). O excesso de zinco pode causar diarreia, vômitos, fadiga, fraqueza, sonolência e dificuldade na absorção do ferro, causando anemia e neutropenia, além de poder causar gosto metálico na boca.

Sugestões de leitura

Fletcher RH, Fairfield KM. Vitamin supplementation in disease prevention. Up To Date.

Fortmann SP, Burda BU, Senger CA et al. Vitamin and mineral supplements in the primary prevention o cardiovascular disease and cancer: An updated systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2013;159:824.

Holick MF et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practic guidelines. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(7):1911.

Oakley GP Jr. Eat right and take a multivitamin. N Engl J Med. 1998;338(15):1060.

Pazirandeh S, Lo CW, Burns DL. Overview of water-soluble vitamins. Up To Date.

85

Adoçantes

Diferença entre alimentos *diet* e *light*

Light. O alimento tem redução de 25% de algum componente, que pode ser açúcar, gordura, sal, calorias etc.

Diet. O alimento isento de algum tipo de nutriente, feito para dietas específicas que precisam de restrição completa de algum tipo de componente, como açúcar, fenilalanina, glúten etc.

Tipos de adoçantes

■ Primeira geração

Sacarina

- Primeiro adoçante artificial, fabricado em 1878
- 1972: evidenciada carcinogênese de bexiga em ratos
- 2000: a Food and Drug Administration (FDA) tirou da lista de potenciais carcinogênicos em humanos, pois concluiu que a carcinogênese ocorre apenas em ratos, uma vez que o urotélio de ratos tem estímulos proliferativos diferentes do urotélio de humanos
- 400 vezes mais doce que o açúcar
- Tem gosto residual amargo, que geralmente é mascarado pela sua mistura com o ciclamato na proporção de 1:10
- Não recomendada na gestação. É classificada como risco C, pois não se tem dados disponíveis e passa para o leite materno
- Estável em altas temperaturas, portanto pode ir para o forno
- Não é metabolizada pelo organismo humano, sendo excretada de maneira intacta pel

rins.

Ciclamato

- Segundo adoçante artificial, fabricado em 1937
- 1970: dúvida quanto ao potencial de carcinogênese em bexiga de ratos, mas estudos posteriores concluíram que esse composto não é cancerígeno nem para animais
- 50 a 100 vezes mais doce que açúcar, sendo o adoçante mais fraco
- Não tem gosto residual. Muito usado para atenuar o gosto amargo da sacarina
- Não recomendado na gestação (risco C)
- Estável a altas temperaturas, portanto, pode ir para o forno
- Não é utilizado sozinho, apenas em associação com outros adoçantes.

Aspartame

- Terceiro adoçante artificial, fabricado em 1965
- Associado a câncer linfático em ratos, mas nenhum tipo de carcinogênese foi comprovado em humanos
- Contém fenilalanina, portanto, é contraindicado em fenilcetonúricos
- 200 vezes mais doce que o açúcar
- Não tem gosto residual
- Considerado risco B na gestação; passa pelo leite materno
- Não tem estabilidade a altas temperaturas, portanto, não pode ir ao forno.

Segunda geração

Sucralose

- Descoberta em 1976 e aprovada pela FDA em 1999
- Único edulcorante não calórico obtido a partir do próprio açúcar
- Veio da modificação da molécula de sacarose – faz-se uma substituição em três grup hidrogênio-oxigênio da molécula de sacarose por três moléculas de cloro. Com essa substituição, a molécula fica bem mais doce que o açúcar e, como o organismo não dispõe de aparato enzimático para digerir ou metabolizar essa molécula, não se consegue extrair energia e calorias dela. Assim, a molécula de sucralose tem o sabor 600 vezes mais doce que o açúcar e a maior parte dela passa pelo sistema

digestivo e é eliminada nas fezes, sem ser absorvida. A pequena parte que é absorvida é eliminada inalterada na urina, exatamente com a mesma estrutura, sem nenhuma modificação

- 600 vezes mais doce que açúcar
- Não tem gosto residual
- Pode ser consumida na gestação (risco B). Além de ser pouquíssimo absorvida para corrente sanguínea, a sucralose não passa pela barreira placentária e nem para o leite materno
- Permanece estável em altas temperaturas
- Pouco absorvida, o que é absorvido tem excreção renal inalterada. A maior parte da excreção é feita nas fezes
- Nenhum caso de carcinogênese ou de qualquer tipo de risco relatado associado ao u desse tipo de adoçante até o momento
- Considerado seguro para qualquer segmento da população, talvez seja o mais segurc na atualidade.

Acessulfame K

- Sal de potássio, descoberto em 1967
- 200 vezes mais doce que o açúcar
- Não tem gosto residual
- Pode ser consumido na gestação (risco B)
- Estável em altas temperaturas
- Não é metabolizado e tem excreção integralmente renal
- Até hoje não há descrição de nenhum tipo de carcinogênese ou de qualquer outro problema de saúde associado ao uso de acessulfame K.

Estévia

- Derivado da planta *Stevia rebaudiana*, usada por indígenas. Portanto, é um adoçante natural, e não artificial
- 200 vezes mais doce que o açúcar
- Tem gosto amargo residual
- Pode ser consumido na gestação (risco B)

- Estável em altas temperaturas
- Potencial benefício, pois tem ação anti-hipertensiva e possível efeito em redução da glicemia pós-prandial em diabéticos tipo 2.

Neotame

- Derivado do aspartame, mas seu metabolismo não libera fenilalanina e, portanto, po ser consumido por fenilcetonúricos
- 7.000 vezes mais doce que o açúcar
- Sem gosto residual
- Pode ser consumido na gestação (risco B)
- Estável em altas temperaturas.

Taumatina

- Derivado de um fruto africano, é um adoçante natural, mas atualmente também é produzido de forma recombinante por meio de *Escherichia coli* e *Saccharomyces cerevisiae*
- 1.500 vezes mais doce que o açúcar
- Sem gosto residual
- Não estudado na gestação
- Estável em altas temperaturas.

A Tabela 85.1 resume as informações sobre os adoçantes.

Deve-se ressaltar que gestantes não devem beber Coca-Cola® zero, Guaraná® zero, Kuat® zero, Sprite® zero ou Fanta® *light*, uma vez que todos esses refrigerantes contêm sacarina ou ciclamato (risco C). Os refrigerantes permitidos são: Coca-Cola® *light* ou Pepsi® *light*, que contêm aspartame ou acessulfame K (risco B).

A ingestão diária aceitável (IDA) de cada adoçante é calculada com base em estudos animais. Calcula-se uma quantidade de adoçante que pode ser consumida diariamente pelo animal durante toda a sua vida sem causar nenhum tipo de dano. Então se divide essa quantidade geralmente por 100 e então se obtém o resultado da IDA. Ou seja, trata-se de uma quantidade bastante segura, de modo que se o indivíduo ultrapassar a ingestão desta quantidade 1 dia ou outro de sua vida não ocorrerá nenhum

problema, já que esta quantidade foi calculada para uso diário durante a vida toda. A maioria dos produtos *diet* tem uma associação de adoçantes.

Tabela 85.1 Principais características dos adoçantes.

Adoçante	Geração	Poder adoçante	Gosto residual	Estável em altas temperaturas	Gravidez	Obser
Sacarina	Primeira	400×	Sim	Sim	C	–
Ciclamato	Primeira	50 a 100×	Não	Sim	C	–
Aspartame	Primeira	200×	Não	Não	B	Contér fenilala
Sucralose	Segunda	600×	Não	Sim	B	Possiv o mais na atua
Acessulfame K	Segunda	200×	Não	Sim	B	Sem re carcinc
Estévia	Segunda	200×	Sim	Sim	B	↓ press arterial glicemi prandia (GPP)
Neotame	Segunda	7.000×	Não	Sim	B	–
Taumatina	Segunda	1.500×	Não	Sim	?	–

A seguir é apresentada a IDA para os principais tipos de adoçantes consumidos pela população brasileira:

- Aspartame: 40 mg/kg

- Acessulfame: 15 mg/kg
- Sacarina: 5 mg/kg
- Ciclamato: 11 mg/kg
- Sucralose: 15 mg/kg
- Estévia: 4 mg/kg.

No site da Associação Brasileira da Indústria de Alimentos Dietéticos e para Fins Especiais (ABIAD) ainda é possível calcular qual seria o limite de consumo diário de adoçante em miligramas (mg) para cada indivíduo baseado no peso corpóreo e também a quantidade de sachês recomendados por dia.

Exemplificando, para uma mulher de 55 kg, o limite de consumo diário é:

- Aspartame: 2.200 mg
- Acessulfame: 825 mg
- Sacarina: 275 mg
- Ciclamato: 605 mg
- Sucralose: 825 mg
- Estévia: 220 mg.

Seu limite máximo diário por produto em sachês é:

- Aspartame em pó: 72 sachês
- Sacarina em pó: 22 sachês
- Ciclamato em pó: 5 sachês
- Sucralose em pó: 83 sachês
- Estévia em pó: 3 sachês.

Já para um homem com peso de 70 kg, o limite de consumo diário é

- Aspartame: 2.800 mg
- Acessulfame: 1.050 mg
- Sacarina: 350 mg
- Ciclamato: 770 mg
- Sucralose: 1.050 mg

- Estévia: 280 mg.

Seu limite máximo diário por produto em sachês é:

- Aspartame em pó: 92 sachês
- Sacarina em pó: 28 sachês
- Ciclamato em pó: 6 sachês
- Sucralose em pó: 105 sachês
- Estévia em pó: 4 sachês.

Sugestões de leitura

Associação Brasileira da Indústria de Alimentos Dietéticos e para Fins Especiais (ABIAD). Disponível er www.abid.org.br.

Bellisle F, Drewnowski A. Intense sweeteners, energy intake and the control of body weight. *Eur J Clin Nutr.* 2007;61(6):691-700.

Blundell JE, Hill AJ. Paradoxical effects of an intense sweetener (aspartame) on appetite *Lancet.* 1986;1(8489):1092-3.

Gallus S et al. Artificial sweeteners and cancer risk in the network of case-control studies. *Ann Oncology.* 2007;18:40-4.

Mattes RD, Popkin BM. Nonnutritive sweetener consumption in humans: effects on appetite and food intake and the putative mechanisms. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(1):1-14.

86

Dietas Famosas

Tipos de dietas

Os principais tipos de dietas são:

- Pobres ou muito pobres em gordura (ricas em carboidratos – CHO)
- Pobres em CHO (ricas em proteínas e gorduras)
- Balanceadas e hipocalóricas
- De muito baixa caloria (VLCD).

Para promover perda de peso, o que importa é que a dieta seja hipocalórica, e não a distribuição dos macronutrientes, dados estes comprovados por revisões do New England Journal of Medicine (NEJM). Cada tipo de dieta tem um perfil de perda d peso mais rápido ou mais lento, além de outras alterações metabólicas, que podem ser induzidas pelo tipo de nutriente que é preponderantemente consumido. No entanto, a perda de peso será diretamente proporcional ao tamanho da restrição calórica.

Há atualmente uma infinidade de dietas conhecidas e divulgadas, mas a Tabela 86.1 traz alguns exemplos de dietas classicamente conhecidas para exemplificar o racional de cada tipo.

Dietas pobres em carboidratos

São dietas que não restringem diretamente o total de calorias, mas apenas as calorias de CHO. Nessas dietas, o total de calorias em si não importa, mas o excesso de CHO condenado, por causar “vício em comida”, não promover adequadamente a saciedade, causar fome precocemente e picos de insulina, promovendo hiperinsulinemia, lipogênese, resistência à insulina, defeito na oxidação da glicose e aumento de seu estoque na forma de gordura.

Na verdade, ao restringir os CHO, as dietas se tornam monótonas e naturalmente a pessoa passa a consumir calorias em menor quantidade, de modo que, indiretamente, ocorre também uma redução do valor total diário de calorias ingeridas.

As dietas pobres em CHO são as que promovem a perda de peso de forma mais rápida, se comparadas com os outros tipos de dietas. A longo prazo, essa perda de peso tende a se igualar àquela observada em outros tipos de dietas. Sabe-se, entretanto, que se forem utilizadas por longos períodos, essas dietas podem trazer complicações, como deficiências vitamínicas, disfunções cognitivas, aumento do colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), nefrolitíase, perda de cálcio, osteoporose e disfunção renal. Isso porque geralmente são ricas em gordura saturada e deficientes em frutas, hortaliças, grãos, fibras e alimentos integrais. Portanto, o ideal é que sejam prescritas para um paciente que necessite de rápida perda de peso, mas que não vá mantê-la por muito tempo e não tenha nenhuma contraindicação.

Tabela 86.1 Tipos de dietas e distribuição de calorias e macronutrientes.

Tipo de dieta	Total de kcal	Gordura (%)	CHO (%)	Proteína (%)
Dieta padrão	2.200	85 (35)	275 (50)	82 (15)
Rica em gordura	1.414	94 (60)	35 (10)	105 (30)
Balanceada	1.450	40 (25)	218 (60)	54 (15)
Rica em CHO	1.450	16 a 24 (10 a 15)	235 a 271 (65 a 75)	54 a 72 (15 a 20)

Dieta do Dr. Atkins

É uma dieta com grande restrição de CHO, mas sem restrição de calorias ou da qualidade das gorduras e proteínas (Figura 86.1). É muito gordurosa, pois se baseia em grande parte em leite e derivados, carnes e ovos e muito pobre em fibras, vitaminas e minerais. Pode ter alguns efeitos colaterais, como a dislipidemia com aumento de LDL-c e HDL-c [colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c)] pelo alto teor de gordura da dieta, hiperuricemia (pelo aumento de consumo proteico), cetose com

cetonúria, constipação intestinal ou diarreia, halitose (pela cetose), cefaleia, insônia, tontura, náuseas, sede e fadiga. Por seu alto conteúdo proteico, pode causar piora de função renal. Os benefícios metabólicos, além da perda de peso muito rápida e acentuada, são a queda da glicemia, da insulina e da pressão arterial (PA).

- Fase de indução:
  - Duração de 14 dias com menos de 20 g/dia de CHO
  - Saladas, verduras, queijos, oliva, abacate, sementes, nozes
- Fase de manutenção da perda de peso:
  - Aumenta 5 g/dia de CHO a cada semana até atingir o máximo de CHO ao dia que ainda promova perda de pelo menos 0,9 kg/semana
  - Exige cuidado com excesso de gorduras saturadas. Prefere-se insaturadas, para não piorar muito o lipidograma
- Fase de pré-manutenção:
  - 45 g/dia de CHO
  - Manutenção ou pequena perda de peso
- Fase de manutenção:
  - Aumentar 10 g/dia de CHO a cada semana, até um valor que interrompa a perda peso
  - Máximo de 60 g/dia de CHO
  - Voltar para o início, se tiver ganho de > 2,5 kg.

Dieta de South Beach (Dr. Arthur Agatston)

É também uma dieta pobre em CHO e rica em proteínas, mas que se preocupa em escolher fontes mais saudáveis de alimentos (preferência por carnes magras, azeite, nozes, castanhas e gorduras insaturadas), sendo menos restritiva e de mais fácil adesão. Tolera uma quantidade um pouco maior de CHO do que a dieta do Dr. Atkins, principalmente após a terceira semana (Tabela 86.2).

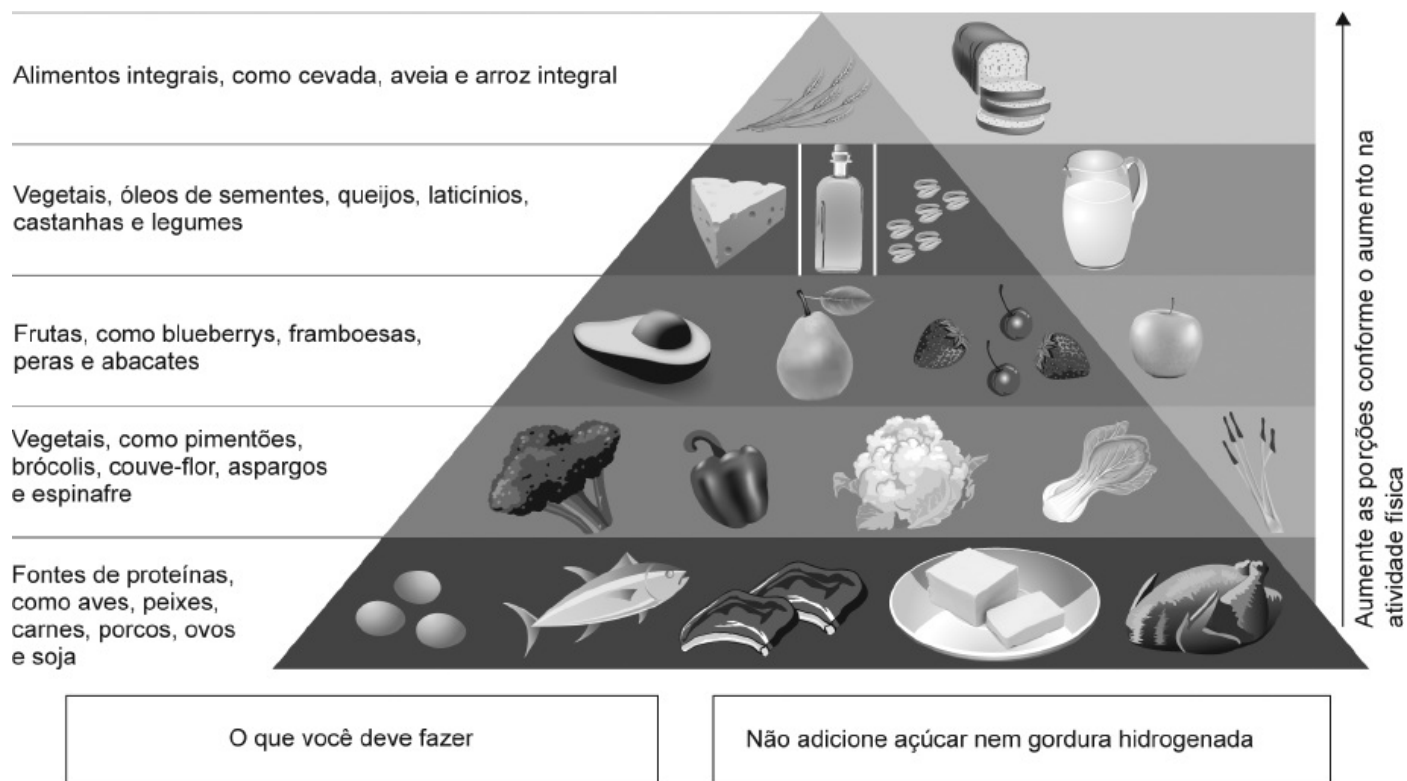



Figura 86.1 Pirâmide alimentar do Dr. Atkins.

- Fase 1: 15 dias com restrição de CHO
- Fase 2: reintrodução de CHO complexos, como grãos integrais, frutas e vegetais
- Fase 3: aumento de CHO integrais, frutas e vegetais.

Dieta USP

Ainda não se sabe se quem inventou esta dieta foram realmente especialistas da Universidade de São Paulo (USP). É uma dieta que dura apenas 2 semanas e promete uma perda de peso de 15 kg. Realmente, a perda de peso é muito grande, pois se trata de uma dieta muito restritiva e monótona, à base de muito café, ovo, presunto e alguns CHO presentes em bolachas *cream crackers* e frutas.

Há um cardápio que o paciente deve seguir durante os 14 dias da dieta. Geralmente,

o café da manhã começa apenas com café preto e adoçante, e depois progride para café com bolachas *cream crackers*. O almoço varia, fazendo-se combinações entre ovos sem gema, bife, frango, peixe, queijo minas e, em alguns dias, salada de frutas e torradas. O jantar varia entre ovos, presunto, iogurte, salada de verduras e salada de frutas. Não há lanches entre as refeições.

É uma dieta que prioriza reduzir a quantidade de CHO e restringe completamente o tipo de alimento, pois proíbe trocas, devendo ser consumido exatamente o que manda o cardápio de cada dia. Perde-se peso rapidamente, mas com péssima qualidade, com riscos de malefícios à saúde e de reganho posterior de peso.

Dieta Dukan

É uma dieta desenvolvida por um nutricionista francês, na qual o paciente se cadastra em um *site*, paga uma taxa e passa a receber qual será seu cardápio para as fases seguintes.

Há uma fase de ataque que dura 4 dias, para perda rápida de peso (2 a 3 kg); depois, uma "fase de cruzeiro", que dura 4 meses, na qual se perde a maior parte do peso desejado; depois, uma "fase de consolidação", que dura 6 meses e pretende manter o peso; e, por último a "fase de estabilização", com duração indeterminada, que visa apenas estar sempre alerta para evitar reganho de peso. Baseia-se em uma dieta mais proteica e com baixo teor de CHO, mas com critérios na escolha de proteínas mais saudáveis e menor teor de gordura saturada, assemelhando-se, neste aspecto, à dieta de South Beach.

Não restringe a quantidade de calorias, mas o tipo de alimento.

Dieta Ravena

É também uma dieta pobre em CHO, mas com as características de se fazer reuniões e ginástica em grupo, atividades que lembram o grupo dos Vigilantes do Peso.

Dietas pobres em gorduras

Ao reduzirem a quantidade de gorduras, acabam muitas vezes reduzindo também a quantidade de calorias e, por isso, cursando com perda de peso. Causam redução de LDL-c e melhora do perfil lipídico. No entanto, como geralmente ocorre aumento da

ingestão de CHO em detrimento das gorduras, pode ocorrer hipertrigliceridemia induzida por CHO, aumento de glicemia e insulina. Essas alterações metabólicas podem ser evitadas, se houver redução do número de calorias diárias (sem aumentar compensatoriamente a ingestão de CHO).

Tabela 86.2 Exemplo de cardápio baseado na dieta de South Beach.

Refeição	Fase 1	Fase 2	Fase 3
Café da manhã	Queijo, suco de tomate, chá ou café sem açúcar (com adoçante)	Cereal com morangos, café ou chá com adoçante	Vegetais, aveia, suco de uva
Lanche	Tiras de aipo	Iorgurte sem gordura e sem açucar	Não precisa
Almoço	Queijo *cottage*, vegetais com pimenta vermelha	Frango, salada	Carne vermelha, maçã
Lanche	Nozes	Maçã	Não precisa
Jantar	Frango assado, ovos, salada	Peixe assado com molho agridoce, couve-flor, aspargo	Frango, salada mediterrânea
Sobremesa	Gelatina sem açúcar com amêndoas	Creme de ricota com limão	Iogurte com morango

Dieta Ornish

É uma dieta criada principalmente para redução de risco cardiovascular, e não necessariamente para perda de peso. Foi retirada do livro *Salvando seu Coração*. Restringe as gorduras da comida, mas não a quantidade de calorias. A gordura não pode exceder 10% do total de calorias do dia. Estimula a atividade física, proíbe açúcares refinados e preocupa-se com a qualidade dos alimentos.

A fonte de proteínas provém quase totalmente de ovos e laticínios desnatados,

quase não contém derivados de carne, frango e peixe, de modo que se torna uma dieta quase vegetariana. É rica em frutas, vegetais e grãos integrais.

Dieta da sopa

Nessa dieta, deve-se consumir sopas de legumes batidas no liquidificador, com muito repolho, que é o alimento predominante, e sem óleo.

Dieta de Beverly Hills

Essa dieta permite apenas o consumo de frutas nos primeiros 10 dias, depois libera outros CHO e, a partir do 19º dia, introduz as proteínas. Proíbe a mistura de CHO e proteínas nas refeições.

Dieta do tipo sanguíneo

Essa dieta propõe uma alimentação distinta para cada tipo sanguíneo, excluindo vários alimentos conforme cada tipo, de modo que assim se torna um pouco monótona e acaba, consequentemente, restringindo as calorias indiretamente.

Dietas balanceadas

São dietas nas quais nenhum alimento é proibido, mas restringe-se a quantidade total de calorias e orienta-se que estas sejam ingeridas de maneira equilibrada, sendo algo em torno de 60% de CHO, 25% gorduras e 15% de proteínas. São dietas socialmente mais fáceis de serem seguidas, já que nenhum tipo de alimento é proibido. Caso haja algum tipo de excesso em um dia, ele poderá ser compensado por um déficit calórico extra no dia seguinte. O indivíduo aprende a se alimentar e a se comportar nas diversas situações sociais, promovendo, assim, com mais facilidade, uma reeducação alimentar.

Guia alimentar da Anvisa

O guia da Anvisa sobre como deve ser distribuída quantitativa e qualitativamente a alimentação rotineira do brasileiro, de modo a não proibir nenhum tipo de alimento, mas ensinando a distribuir melhor a alimentação ao longo da semana, prevalecendo alimentos mais saudáveis, como CHO integrais, e reduzindo o consumo de doces e gorduras (Figura 86.2).

Pirâmide alimentar de Harvard

A nova pirâmide alimentar de Harvard (Figura 86.3), proposta pelo departamento de nutrição dessa universidade, propõe que o consumo de carnes vermelhas, carnes processadas (*bacon*, salsichas, embutidos), manteigas, gorduras, doces, açúcar, bebidas açucaradas, sucos de frutas, sal, batatas e grãos refinados (como arroz branco, pão branco e massas brancas) seja eventual (topo da pirâmide).

Como novidade, essa pirâmide estabelece apenas uma a duas porções de leite e derivados desnatados por dia (no lugar das três porções diárias que eram anteriormente recomendadas). Como explicação para essa mudança, alega-se que as três porções diárias de leite e derivados já contribuiriam para mais de 300 kcal diárias, dificultando a perda de peso da população americana, que se encontra na sua maioria com excesso de peso, além dos riscos adicionais pelo excesso de gordura saturada presente nos derivados integrais do leite e nos estudos que demonstraram aumento no risco de câncer de próstata e de ovário associado à maior ingestão diária desse tipo de produto.

A pirâmide alimentar de Harvard recomenda aumentar a ingestão de alimentos vegetais, frutas, hortaliças, legumes, grãos integrais, feijões e castanhas. Recomenda também que os peixes sejam consumidos pelo menos duas vezes na semana e enfatiza que as fontes de proteína na dieta não são todas nutricionalmente iguais, sendo as carnes vermelhas, as aves e os ovos mais ricos em gorduras saturadas, enquanto peixes e oleaginosas (castanhas) são fontes de proteínas mais ricas em gorduras boas (insaturadas), devendo ser por isso as preferidas.

Um quarto do prato deve ser preenchido por verduras, hortaliças, frutas e vegetais, um quarto por fontes saudáveis de proteína e metade do prato deve ser preenchido por CHO e grãos integrais, segundo essa pirâmide alimentar. Deve-se procurar ingerir gorduras boas e insaturadas (óleo de oliva, girassol, canola, milho, soja etc.) e beber água, chás ou cafés sem açúcar no lugar de sucos, refrigerantes e bebidas açucaradas.

Dieta dos pontos

Esta dieta dá mais liberdade na escolha dos alimentos, não restringindo os tipos de alimentos, mas sim a quantidade de pontos, conforme o número de calorias que se deseja que determinado paciente consuma. Este tem consigo uma relação de todos os pontos preestabelecidos para cada tipo de alimento. Deve consumir uma quantidade de

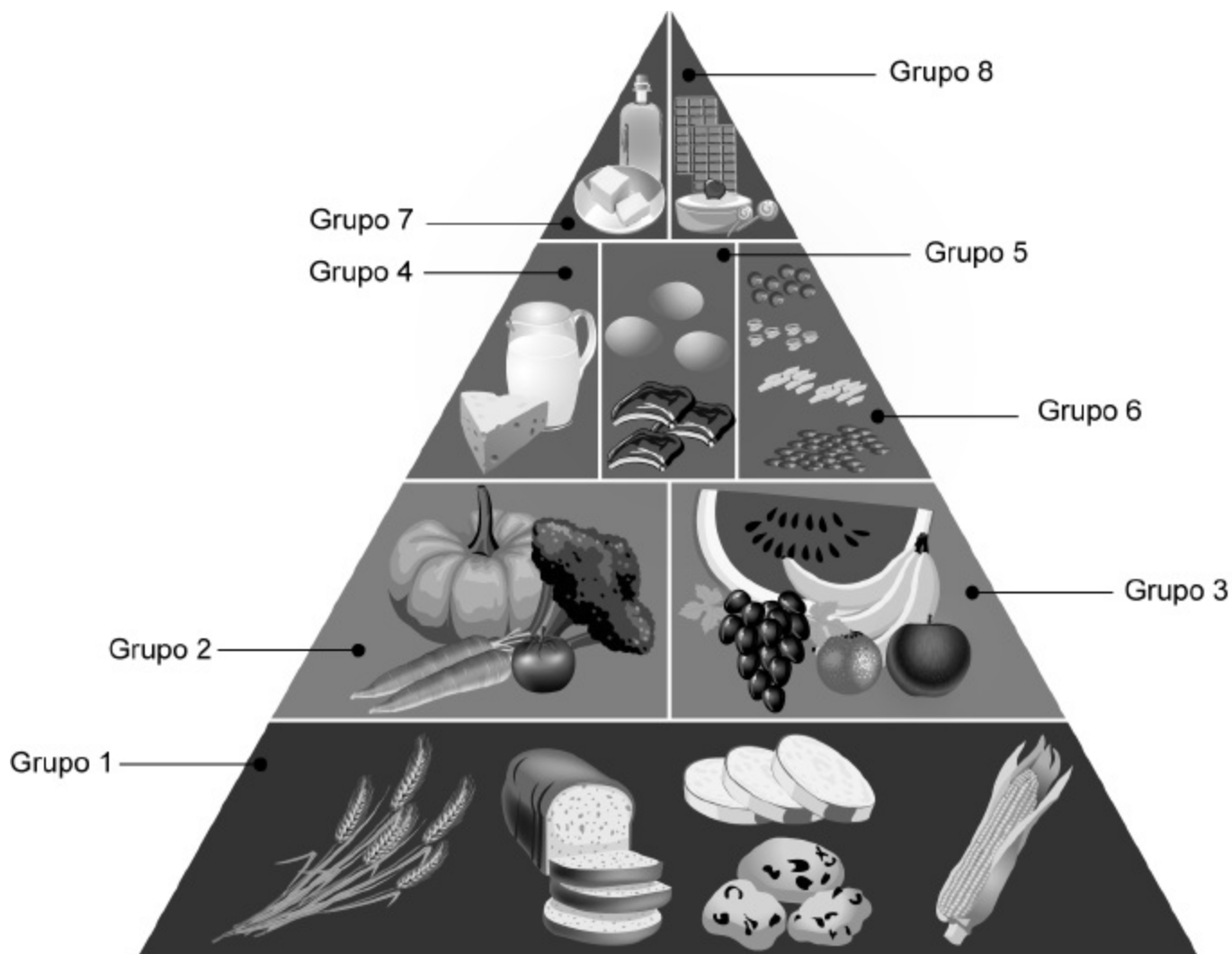
pontos determinada pelo seu médico, conforme o grau de restrição calórica que deseja obter, sendo 1 ponto equivalente a 3,6 kcal, e 275 pontos equivalente a 1.000 kcal.

Grupos de alimentos	Calorias propostas (por porção)	Nº de porções por dia 2.500kcal
Grupo 1: cereais, pães, raízes e tubérculos	150 kcal	8 porções/dia
Grupo 2: hortaliças	15 kcal	3 porções/dia
Grupo 3: frutas e sucos de frutas	70 kcal	3 porções/dia
Grupo 4: leites, queijos e iogurtes	120 kcal	3 porções/dia
Grupo 5: carnes e ovos	130 kcal	2 porções/dia
Grupo 6: leguminosas	55 kcal	1 porção/dia
Grupo 7: óleos e gorduras	120 kcal	2 porções/dia
Grupo 8: açúcares, balas, chocolates, salgadinhos	80 kcal	2 porções/dia
Soma das calorias		2.500 kcal

Figura 86.2 Pirâmide dos alimentos segundo dados da Anvisa.

Vigilantes do Peso

Não proíbe nenhum alimento, desde que respeitadas as quantidades estabelecidas. Ocorrem reuniões regulares com ex-obesos que dão depoimentos para incentivar os participantes do grupo.

Dieta ZONE

Esta dieta foca na proporção entre os macronutrientes: 40% de CHO, 30% de gorduras e 30% de proteínas.

É um pouco restrita em CHO e seu foco está em CHO integrais e gorduras boa (insaturadas).

Dieta LEARN

É uma dieta com 1.200 a 1.500 kcal/dia, que utiliza técnicas comportamentais como o diário alimentar para o controle de peso.

Dieta do Mediterrâneo

É uma dieta rica em folhas, verduras, legumes, leguminosas (grão-de-bico, lentilha), frutas, peixes, oleaginosas (castanhas, amêndoas, nozes), azeite de oliva, laticínios, grãos, cereais integrais, sementes, vinho ou suco de uva integral (Figura 86.4). Tem muito pouca carne e gordura animal, e permite doce apenas 1 a 2 vezes/semana. Causa melhora de perfil lipídico, com aumento de HDL-c, queda de LDL-c,perda de peso, queda de glicose e insulina e redução de risco cardiovascular.

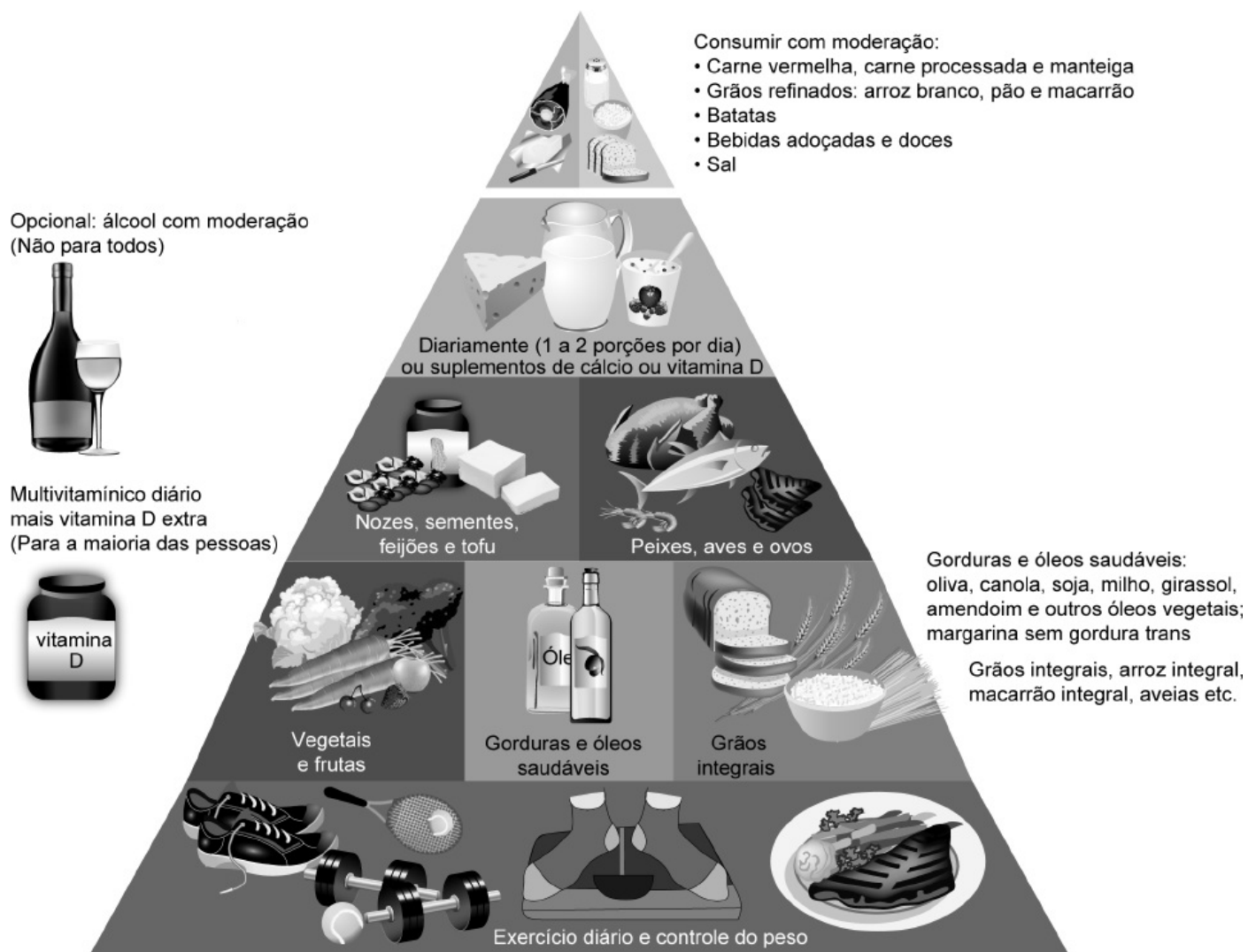



Figura 86.3 Pirâmide alimentar de Harvard.

Reduz em 10% o risco de morte por doenças cardiovasculares, em 13% o risco de doenças neurocognitivas, em 6% o risco de morte por neoplasias e em 8% o risco de morte por todas as causas.

Dieta DASH

A dieta DASH (dieta para combate da hipertensão) é rica em vegetais, laticínios pobres em gordura, grãos integrais, nozes, aves, peixes, pouca carne vermelha, açúcar e gordura. Comprovadamente mostrou redução de 11% na pressão arterial e de 18% na doença cardiovascular.

Dietas de muito baixa caloria

As dietas de muito baixa caloria (VLCD) são dietas com menos de 800 kcal/dia, menos de 10 kcal/kg de peso desejável/dia ou com redução diária de calorias superior a 50% do gasto energético basal calculado (existem esses três tipos de definições). Causam uma perda de peso muito rápida e importante, em média de 50 kg em 6 meses, comparável à perda de peso adquirida nas cirurgias bariátricas. São dietas geralmente prescritas em *spas* (regime de internação), mas também podem ser prescritas ambulatorialmente se o paciente for bem acompanhado.

Podem ser indicadas àqueles pacientes obesos (índice de massa corporal > 30 kg/m^2) ou àqueles com sobrepeso associado a comorbidades causadas pelo excesso de peso, que não obtiveram sucesso com outros programas de dietas associados à terapia cognitivo-comportamental e à pratica regular de exercícios físicos.

Devem conter idealmente pelo menos 0,8 a 1 g de proteína/kg/dia para evitar sarcopenia pós-dieta. É praticamente impossível não haver perda de massa magra durante o emagrecimento com as VLCD, mas sabe-se que a oferta de proteínas de alto valor biológico em uma quantidade mínima de 0,6 g/kg/dia já é capaz de reduzir muito essa perda de massa magra, além de aumentar a sensação de bem-estar durante a terapia. É preciso haver um mínimo de quantidade de gordura na dieta (pelo menos 10 a 15 g/dia), para evitar estase de vesícula muito importante e colelitíase. Sabendo-se que restrições com < 50 g/dia de carboidratos podem desencadear cetogênese, geralmente se fornece cerca de 50 a 80 g/dia de carboidratos. O paciente deve consumir um mínimo de 2 ℓ de líquido isento de calorias diariamente, para evitar desidratação e insuficiência renal aguda (IRA) pré-renal.

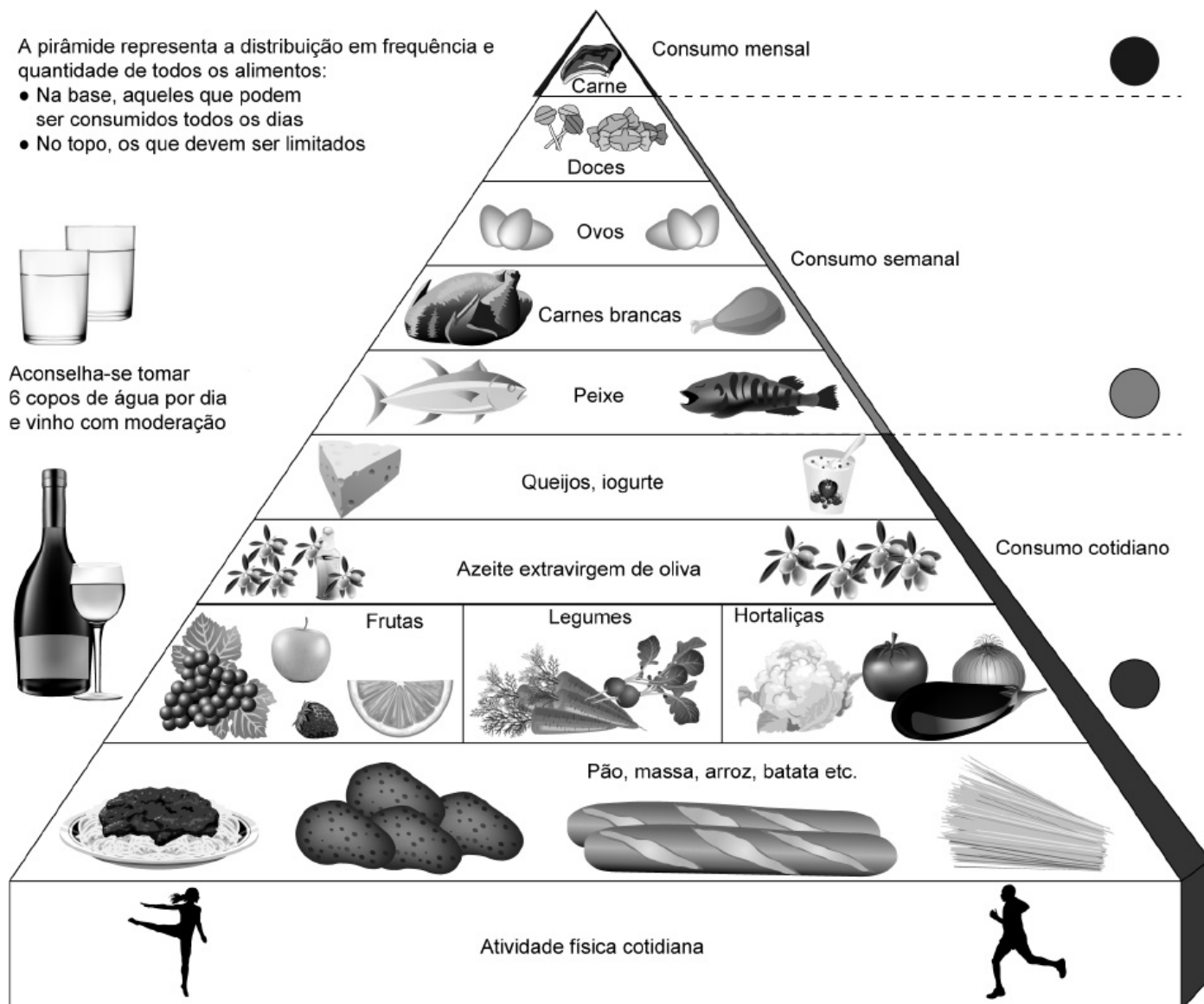



Figura 86.4 Pirâmide do Mediterrâneo.

Deve-se também fornecer as quantidades recomendadas de vitaminas, minerais e ácidos graxos. Dietas com menos de 600 kcal muitas vezes precisam ser suplementadas com polivitamínicos, pois quando as calorias são reduzidas a esses níveis, muitas vezes a dieta não é suficiente para ofertar todas as vitaminas e os minerais nas quantidades diárias necessárias.

As VLCD podem ser prescritas na forma de alimentos ou de *shakes* pré-prontos (p. ex.: Optifast® e Medifast®, da Jason Pharmaceuticals, e Slimfast®, da Unilever, HMR Health Management Resources and the Cambridge Diet). Esses *shakes* são geralmente muito ricos em proteínas (cerca de 70 g de proteínas ao dia, principalmente na forma de

proteínas de alto valor biológico, como as proteínas do soro do leite – *whey protein*), pobres em carboidratos (< 30 g/dia de açúcar), com um mínimo de 20 g de gorduras ao dia e ricos nas vitaminas e minerais necessários diariamente de acordo com a recomendação de ingestão diária (RDA).

O ideal é que essas dietas sejam usadas por um período limitado de tempo (geralmente poucos meses, até um máximo de 6 meses) e sejam seguidas com monitoramento médico das funções renal e hepática, hemograma e avaliação bioquímica e nutricional.

Geralmente ocorre melhora importante da esteatose hepática, da apneia do sono, do diabetes melito, da hipertrigliceridemia, da disfunção diastólica do miocárdio, além da doença aterosclerótica coronariana. Pode haver piora da função renal provisoriamente, por uma IRA pré-renal, principalmente se não houver ingestão abundante de líquidos. Por isso, é importante otimizar bastante a ingestão de líquidos (no mínimo 2 ℓ diários).

As VLCD podem ser utilizadas nas semanas pré-operatórias de cirurgia bariátrica visando a causar redução do peso, das dimensões do fígado, da circunferência abdominal e da gordura visceral, e melhora do diabetes melito e das funções cardíaca e pulmonar, reduzindo assim muito as complicações intra e pós-operatórias da cirurgia bariátrica, facilitando a técnica cirúrgica e reduzindo o tempo cirúrgico.

Pode haver cetose, mas esta é protetora, pois reduz a fome e protege o balanço nitrogenado. Pode haver o efeito psicológico da restrição alimentar, mas geralmente a fome é menor nas VLCD do que nas*low calorie diet*. Dietas de 1.000 a 1.200 kcal ao dia não induzem cetose e, por isso, costumam causar muito mais fome do que as dietas de 600 kcal/dia.

Devem ser associadas a outros tipos de terapia, como a cognitivo-comportamental, educação nutricional, exercícios físicos e outros tipos de modificação comportamental, para que não haja tanto reganho de peso após a interrupção do período da dieta.

Algumas situações clínicas contraindicam o uso das VLCD, como a insuficiência cardíaca descompensada, diabetes melito tipo 1 descompensado, hipertireoidismo ativo e síndromes de tireotoxicose, disfunção renal, cirrose hepática, anorexia e bulimia nervosas, neoplasias, tuberculose ativa, síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), gestação, uso prolongado de corticoides, condições psiquiátricas descompensadas (depressão, bipolar, esquizofrenia, demência, oligofrenia etc.),

histórico de arritmias, cálculo biliar ou colecistite.

Riscos das dietas de muito baixa caloria

Os riscos da VLCD são:

- Distúrbios hidreletrolíticos graves (hipopotassemia, hipomagnesemia) que causam arritmias ventriculares e prolongamento do intervalo QTc
- Deficiência de cobre
- Desidratação com hipotensão ortostática e IRA pré-renal
- Perda de massa magra
- Hiperuricemia, pois a maior excreção de cetonas urinárias leva à menor excreção de acido úrico na urina e seu maior acúmulo no sangue
- Colecistite por atonia da vesícula biliar, devido ao baixo consumo de gordura
- Queda de cabelo
- Cãibras
- Constipação intestinal
- Cefaleia, tontura
- Síndrome de realimentação.

Deve-se evitar ofertar grande quantidade de alimentos logo após o fim do período de VLCD, pois ocorrem grandes alterações da taxa metabólica basal e no balanço eletrolítico nesta fase, com entrada de eletrólitos para o intracelular, podendo causar hipopotassemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia. Por isso, deve-se voltar as calorias da dieta de forma lenta e progressiva. Alterações que podem ocorrer na síndrome de realimentação: arritmias, aumento de enzimas hepáticas e canaliculares, hiperglicemia, hipertrigliceridemia, hiperuricemia, distúrbios hidreletrolíticos.

Na maioria das vezes, a VLCD é uma dieta extremamente segura, se respeitadas as contraindicações e realizado o monitoramento adequado. Existem poucos casos descritos de morte no mundo todo desde o início da descrição das VLCD. Estes casos de óbito ocorreram até a década de 1970, quando ainda não se utilizavam proteínas de alto valor biológico nessas dietas e quando elas eram seguidas por pacientes que tinham doenças de base que contraindicavam a realização das VLCD. Após a introdução de proteínas de alto valor biológico, a partir da década de 1980, nunca mais

houve descrição de óbitos de pacientes em uso de VLCD.

Sugestões de leitura

Brasil. Ministério da Saúde. *Guia alimentar para a população brasileira. Promovendo a alimentação saudável.* Brasília: Ministério da Saúde; 2008.

Foster GD et al. A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. *The New England Journal of Medicine* 2003;34(8).

Larsen TM et al. Diets with high or low protein content and glicemic index for weight-loss maintenance. *The New England Journal of Medicine*. 2010;363(22).

Mustajoki P, Pekkarinen T. Very low energy diets in the treatment of obesity. *Obesity Reviews*. 2001;2:61-72.

Sacks FM et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein and carbohydrates. *The New England Journal of Medicine*. 2009;360(9).

Shai I et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low fat diet. *The New England Journal of Medicine*. 2008;859(3).

Tsai AG, Wadden TA. The evolution of very-low-calorie diets: an update and meta-analysis. *Obesity*. 2006;14(8).

87

Tratamento Medicamentoso da Obesidade | Fármacos *On Label*

Introdução

No tratamento da obesidade, muitas vezes é necessário associar um medicamento para auxiliar o paciente obeso a alcançar suas metas, pois seguir adequadamente a dieta e a atividade física recomendadas, entre outras mudanças de estilo de vida, representam tarefas muito difíceis. Além disso, os indivíduos obesos geralmente sofrem de estados de ansiedade, compulsão alimentar, *binges* e transtorno do comer noturno, que podem ser mais bem controlados com o uso de medicamentos. Os medicamentos sozinhos não são o suficiente para emagrecer o paciente, no entanto, aumentam a chance de o paciente poder seguir adequadamente as orientações dietético-nutricionais e as mudanças comportamentais que foram orientadas, e estas sim são medidas fundamentais para a perda de peso nesse cenário. Afinal, para que se possa obter a perda de peso em um paciente, é necessário se basear em um tripé: mudanças dietéticas, atividade física, associados ou não ao tratamento medicamentoso.

Ação dos medicamentos para perda de peso

Os medicamentos utilizados atualmente para perda de peso podem agir de diversas maneiras:

- Inibindo diretamente o apetite no centro da fome hipotalâmico: pela ativação da via anorexigênica e/ou inibição da via orexigênica
- Retardando o esvaziamento gástrico, provocando uma sensação de saciedade e, dess modo, reduzindo a ingestão alimentar por refeição
- Aumentando o gasto energético basal e, consequentemente, a queima calórica do

organismo (efeito termogênico)
- Inibindo a absorção de gorduras pelo trato gastrintestinal
- Inibindo a compulsão alimentar e a ansiedade.

Cada paciente, conforme seu padrão alimentar, poderá se beneficiar mais ou menos de cada classe de medicação conforme seu mecanismo de ação.

A grande maioria dos medicamentos para o tratamento da obesidade na atualidade são utilizados de maneira *off label*. Isto significa que são medicamentos desenvolvidos inicialmente para o tratamento de outras doenças e, portanto, as indicações de uso em bula dessas substâncias não incluem o tratamento da obesidade. No entanto, com o conhecimento maior desses fármacos e com o seu uso na prática médica, observa-se que são medicações que causam perda de peso na maioria dos pacientes, de modo que hoje em dia muitas vezes são utilizadas diretamente para esse fim, mesmo que suas indicações de bula sejam outras. Isso ocorre não apenas no tratamento da obesidade, mas também em diversas outras áreas da medicina, por exemplo no tratamento da síndrome de Cushing, em que o cetoconazol também é utilizado de maneira *off label* em ampla escala, uma vez que sua indicação de bula é para tratamento antifúngico. O Conselho Federal de Medicina (CFM) considera que o uso de medicamentos*off label* é ético quando há evidência de potencial benefício de doença e a terapia padrão foi inadequada (Consulta CREMESP nº 55.838/08). As únicas medicações *on label* para tratamento da obesidade, atualmente no Brasil, são a sibutramina e o orlistate. Nos EUA, há ainda os catecolaminérgicos(anfepramona, femproporex, mazindol, fentermina), a lorcaserina (Belviq®), a associação entre a fentermina e o topiramanto (Qsymia®) e a associação entre a bupropiona e o naltrexone (Contrave®). Em 2014, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou o uso do liraglutide para tratamento da obesidade, e em 2015 aprovou o uso da lisdexanfetamina para tratamento de transtorno de compulsão alimentar periódica. Nenhum destes medicamentos foi aprovado até o momento pela Anvisa, no Brasil.

Indicações da Food and Drug Administration

As indicações formais da FDA para o tratamento medicamentoso da obesidade são:

- Falha no tratamento conservador não medicamentoso da obesidade em paciente com

- Índice de massa corporal (IMC) > 30 kg/m^2 ou
- IMC > 25 kg/m^2 associado a comorbidades agravadas pela obesidade (p. ex., diabetes melito, hipertensão arterial, dislipidemia, síndrome da apneia obstrutiva do sono, osteoartrose, entre outras) ou
- Circunferência abdominal > 102 cm em homens ou > 88 cm em mulheres.

É preciso lembrar que os asiáticos podem apresentar comorbidades mesmo com IMC abaixo de 25 kg/m^2, e, portanto, a presença de gordura visceral aumentada pode justificar a prescrição de medicamentos nesses pacientes, ainda que o IMC seja normal, desde que apresentem comorbidades causadas ou agravadas pelo excesso de gordura visceral. Além disso, o paciente que se apresenta com quadro de ganho progressivo de peso sem controle com dieta e exercícios, com antecedentes familiares de doenças metabólicas, como a obesidade, também deve ser considerado como candidato ao uso de medicamentos que auxiliem na perda de peso, mesmo sem ter ainda alcançado o IMC de 30 kg/m^2.

Critérios de eficácia

- Perda de 5% do peso inicial após 12 semanas de tratamento (FDA)
- Perda de 10% do peso inicial após 12 semanas de tratamento [Comitê Europeu para Avaliação de Produtos Medicinais (CPMP)]
- Perda de 7% do peso inicial [American Diabetes Association (ADA)].

Essa perda deve sempre ser comparada com o placebo, mantida por pelo menos 1 ano e ser acompanhada de melhora dos parâmetros metabólicos considerados como fatores de risco cardiovasculares.

Apesar de a perda de 5 a 10% do peso inicial ainda não ter sido capaz de comprovar redução de mortalidade nos estudos atuais, essa perda ponderal já traz comprovada e significativa melhora na hemoglobina glicada (HbA1C), na glicemia de jejum, reduz consideravelmente as quantidades e doses dos medicamentos para tratamento de diabetes, reduz pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), LDL-c (colesterol da lipoproteína de baixa densidade) triglicerídios, aumenta o HDL-c (colesterol da lipoproteína de alta densidade), além de reduzir em quase 60% a progressão de pré-diabetes para diabetes. Por este motivo,

essa perda de 5 a 10% do peso já é considerada um sucesso de tratamento, mesmo que subsequentemente o paciente continue obeso. O IMC final do paciente não é importante para dizer se o tratamento foi de sucesso, mas sim a porcentagem de peso perdida.

Se os pacientes não se beneficiarem do uso das medicações antiobesidade, ou seja, não conseguirem alcançar a meta de perda de 5 a 10% de peso na vigência do seu uso, suas medicações devem ser suspensas, pois neste caso o risco de eventos adversos torna-se maior do que o benefício da medicação. Geralmente, a perda máxima de peso costuma ser observada entre 20 e 24 semanas de tratamento nos diversos estudos.

Classificação das medicações antiobesidade conforme seu mecanismo de ação

- Catecolaminérgicos
- Inibidores da recaptação de norepinefrina e serotonina – sibutramina
- Serotoninérgicos
- Inibidores de recaptação de norepinefrina e dopamina – bupropiona
- Antagonistas opioides
- Topiramato, há múltiplos mecanismos de ação, destacando-se a ativação de ácido gama-aminobutírico (GABA)
- Inibidores das lipases do trato gastrintestinal
- Análogos de peptídio semelhante ao glucagon 1 (GLP-1)
- Biguanidas

Neste capítulo, serão abordadas as medicações *on label* disponíveis para o tratamento da obesidade no Brasil e nos EUA. Os tratamentos *off label* são discutidos no Capítulo 88 – Tratamento Medicamentoso da Obesidade | Fármacos *Off Label*.

Catecolaminérgicos

Os catecolaminérgicos são medicações derivadas da anfetamina, com a propriedade de aumentar a liberação de norepinefrina nas fendas sinápticas (anfepramona e femproporex) ou de reduzir a sua recaptação (mazindol). Dessa maneira, aumentam a concentração de norepinefrina na fenda sináptica. Em nível central, são capazes de inibir a fome (ativando vias anorexigênicas e inibindo vias orexigênicas) e, em nível

periférico, são capazes de estimular o sistema nervoso simpático, de modo a aumentar o gasto energético basal e, consequentemente, a queima calórica diária do indivíduo (aumentam o consumo de oxigênio e o estímulo sobre a gordura marrom), além de aumentar a lipólise, por meio da ligação aos receptores beta-adrenérgicos periféricos nas células de tecido adiposo branco.

Em nível central, há no hipotálamo o centro regulador da fome e do apetite. Existem a via orexigênica (da fome) e a anorexigênica (da saciedade).

A norepinefrina ativa os neurônios hipotalâmicos produtores de pró-opiomelanocortina (POMC) e transcrito regulado pela cocaína e anfetamina (CART) neurônios de primeira ordem presentes no núcleo arqueado do hipotálamo, que vão ativar toda a via anorexigênica. A POMC, uma vez liberada, será clivada em algumas substâncias, dentre elas o alfa-MSH, as betaendorfinas e o hormônio liberador de corticotrofina (CRH). O alfa-MSH (melanotrofina) é uma substância reconhecidamente anorexigênica e capaz de aumentar o metabolismo basal, pois ela estimula os receptores MC3R e MC4R, que são receptores dos neurônios de segunda ordem que se encontram no núcleo ventromedial (que faz parte do núcleo paraventricular) do hipotálamo. Este núcleo, uma vez estimulado, vai causar ativação da saciedade e estimular o aumento da secreção de hormônios catabólicos, como hormônio liberador de tireotrofina (TRH) e CRH, ou seja, ativando o gasto energético do organismo e ajudando a interromper o consumo de calorias. Dessa maneira, o aumento de norepinefrina no sistema nervoso central (SNC) vai ativar a via anorexigênica e aumentar o gasto energético basal.

Ao mesmo tempo, o aumento de norepinefrina vai também inibir os neurônios AgRP (peptídio relacionado com o Agouti) e NPY (neuropeptídio Y), que são os neurônios de primeira ordem da via orexigênica, também localizados no núcleo arqueado do hipotálamo. Ao inibir estes neurônios, ocorre menor ativação dos neurônios de segunda ordem do núcleo lateral do hipotálamo, e com isso há menor sensação de fome e menor produção dos hormônios anabólicos e poupadores de estoque de energia, como hormônio concentrador de melanina (MCH) e orexinas A e B. Ou seja, tem-se um efeito duplo com essas medicações catecolaminérgicas: ativação da via anorexigênica e inibição da via orexigênica, contribuindo para o paciente apresentar menos sensação de fome e ajudando-o a seguir a orientação nutricional com mais facilidade e menos

sofrimento.

Os catecolaminérgicos estão presentes no mercado há mais de 50 anos, por isto, seu custo é baixo. Como exemplos de catecolaminérgicos, há a anfepramona (ou dietilpropiona, que é a medicação mais antiga e mais conhecida dessa classe), o femproporex e o mazindol. A sibutramina, apesar de também conter o anel derivado das anfetaminas, e por isso também ser um derivado fenetilamínico, não é classificada como um catecolaminérgico, pois inibe a recaptação da norepinefrina e também da serotonina nas fendas sinápticas, por isso enquadra-se em uma classe diferente de medicações.

Na Figura 87.1 é apresentada a estrutura química desses medicamentos. Todos contêm o anel da anfetamina, e o fármaco estruturalmente mais parecido com a anfetamina é o femproporex. Este mesmo anel também está presente na estrutura química das monoaminas (epinefrina, norepinefrina e dopamina). O mazindol é o fármaco catecolaminérgico estruturalmente mais diferente, pois não é um derivado betafenetilamínico (não contém o anel da anfetamina), mas sim um derivado dos tricíclicos.

A FDA aprova o uso dos catecolaminérgicos atualmente por um tempo máximo de 12 semanas. Isso porque a maioria dos estudos realizados para avaliar a eficácia e segurança desses medicamentos teve duração de aproximadamente 12 semanas, com poucos estudos chegando a 6 meses de seguimento. No entanto, na prática, muitos pacientes fazem uso dessas medicações por longos períodos de tempo, como meses ou até anos, com boa resposta e boa tolerabilidade. No Brasil, os catecolaminérgicos foram proibidos pela Anvisa em 2011. Em 02/09/14, o Senado Federal aprovou a PDS 52/2014, que anula a resolução da Anvisa que proibia a comercialização dos catecolaminérgicos no Brasil. No entanto, logo em seguida a Anvisa publicou a resolução 50/2014, dizendo que admitia a prescrição e venda destes medicamentos no Brasil, desde que se inicie um novo processo regulatório exigindo a inclusão de novos estudos que comprovem a utilidade destas drogas. Portanto, não se sabe quando e se isto será possível algum dia, tendo em vista que a realização destes novos estudos demoraria anos e custaria milhões de reais. Portanto, até o momento, estes medicamentos catecolaminérgicos encontram-se distantes do mercado brasileiro.

Derivados β-benetilamínicos

Anfetamina Dietilpropiona

Femproporex

Mazindol Sibutramina

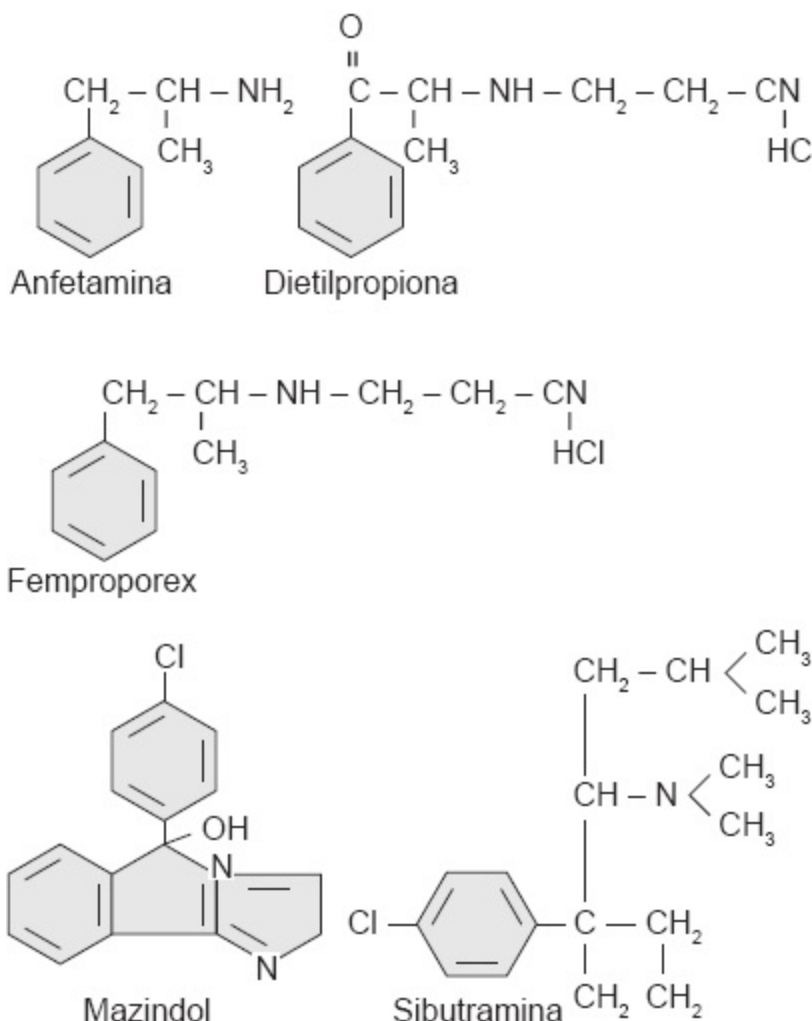



Figura 87.1 Estrutura química dos catecolaminérgicos e da sibutramina.

Como efeitos colaterais, todos os catecolaminérgicos podem causar boca seca, insônia, constipação intestinal, agitação, irritabilidade (e às vezes até culminar em estados de depressão, psicoses e ansiedade), cefaleia, tontura, palpitações, tremores e elevação de pressão arterial e de frequência cardíaca. Portanto, não podem ser prescritos para pacientes de alto risco cardiovascular (p. ex., pacientes com hipertensão descontrolada, arritmias, cardiopatias estruturais e doença aterosclerótica manifesta) nem para aqueles com doenças psiquiátricas descontroladas. A hipertensão pulmonar é um efeito colateral descrito com alguns tipos de medicações antiobesidade, mas ocorre somente com aquelas medicações que causam elevação do nível sérico de serotonina. Os catecolaminérgicos não aumentam o nível sérico de serotonina e, até o momento, não há evidência científica suficiente para que se atribua o risco de

desenvolvimento de hipertensão pulmonar a esse tipo de medicação anorexígena.

Anfepramona

A anfepramona é o catecolaminérgico mais antigo e, portanto, o mais conhecido. Também é chamada de dietilpropiona. Foi a primeira a ser usada no Brasil. Age aumentando a liberação de norepinefrina na fenda sináptica. Os estudos mostram inequívoca diferença de perda de peso entre o grupo-anfepramona e o grupo-placebo, com uma média de 6 kg de diferença após 6 meses de tratamento. É considerada pela Associação Médica Americana o catecolaminérgico mais seguro do ponto de vista cardiovascular, e o menos seguro é o femproporex.

- Posologia: 25 a 150 mg/dia, podendo ser tomados em 1 a 3 vezes ao dia, dependend da dose total diária. A meia-vida é curta (4 a 6 h). Há comprimidos de 25, 50 e 75 mg. Há também comprimidos de liberação prolongada que podem ser tomados apenas 1 vez ao dia. O pico sérico ocorre 2 h após a ingestão
- Nomes comerciais: Inibex®, Dualid®, Hipofagin®, Moderine®
- Efeitos colaterais: boca seca, insônia, constipação intestinal, agitação, irritabilidade (podendo às vezes até culminar em estados de depressão, psicoses e ansiedade), cefaleia, tontura, palpitações, tremores e aumento de pressão arterial e de frequência cardíaca. É o catecolaminérgico que cursa com mais efeitos colaterais
- Contraindicações ao uso de anfepramona: hipertensão arterial sistêmica (HAS) descontrolada, doença cardiovascular estabelecida, taquiarritmias, psicoses não controladas (não deve ser usada em pessoas com histórico de sintomas psicóticos e suspensa em pessoas que passaram a apresentar esse tipo de sintomas após iniciarem o uso dessa medicação), histórico de dependência química, alcoolismo (não pode ser ingerida com álcool), epilepsia (pode aumentar o risco de convulsões) e uso recente de inibidores da monoaminoxidase (MAO) nos últimos 14 dias
- Na gestação/lactação: risco B (estudos em animais não mostraram teratogenicidade, mas não há estudos em humanos). Pela falta de estudos, é contraindicada na gestação.

Femproporex

O femproporex é um catecolaminérgico muito po-tente e eficaz, com o mesmo mecanismo de ação da anfepramona. É metabolizado e transformado em anfetamina na corrente sanguínea, sendo o catecolaminérgico mais semelhante estruturalmente à molécula de anfetamina.

- Posologia: 25 a 50 mg/dia em 1 ou 2 vezes. Meia-vida de 10 a 12 h. Comprimidos d 25 e de 50 mg
- Nomes comerciais: Desobesi®, Lipomax®, Inobesin®
- Tem os mesmos efeitos colaterais, mas geralmente em menor intensidade, e as mesm contraindicações da anfepramona. É o catecolaminérgico mais potente e menos seguro do ponto de vista cardiovascular, por ser mais parecido com a molécula de anfetamina
- Na gestação/lactação: risco C (estudos em animais mostraram teratogenicidade), nã devendo ser utilizado.

Mazindol

O mazindol é um derivado tricíclico que inibe a recaptação de norepinefrina na fenda sináptica (mecanismo diferente dos dois primeiros catecolaminérgicos, mas acaba aumentando a quantidade de norepinefrina na fenda sináptica da mesma maneira). Parece ser um pouco menos potente do que os outros dois catecolaminérgicos anteriormente descritos. Por não ser um derivado fenetilamínico, é considerado como de menor potencial de abuso e dependência.

- Posologia: 1 a 3 mg/dia, deve ser tomado antes das refeições. Meia-vida de 20 h. Comprimidos de 1 e de 2 mg
- Nomes comerciais: Fagolipo®, Absten®
- Os efeitos colaterais são semelhantes aos dos outros catecolaminérgicos
- As contraindicações são as mesmas, acrescentando-se aqui a presença de glaucoma
- Na gestação/lactação: risco C (estudos em animais mostraram teratogenicidade e maior mortalidade fetal), portanto, não usar.

Inibidores da recaptação de norepinefrina e serotonina | Sibutramina

É atualmente uma das únicas medicações *on label* aprovadas para o tratamento da

obesidade pela Anvisa (junto com o orlistate). Estes são os dois fármacos de primeira linha para tratamento da obesidade atualmente no Brasil.

A sibutramina age inibindo a recaptação de norepinefrina e serotonina na fenda sináptica. Também reduz um pouco a recaptação de dopamina, mas o efeito predominante é o *serotoninérgico*. Desse modo, tem efeitos sacietógenos (inibe a fome no centro hipotalâmico), além de um pequeno efeito de ativar a lipólise e aumentar o gasto energético basal. É eficaz para quase todos os padrões alimentares, sendo especialmente útil para pessoas que sentem muita fome ou tendem a ingerir grandes quantidades de doces ao longo o dia, buscando o efeito de bem-estar serotoninérgico produzido pela ingestão de doces.

A serotonina, ao se ligar aos receptores do tipo 5HT2c, ativa a via POMC/CART (portanto, ativa toda a via anorexigênica) e inibe os neurônios produtores de AgRP e NPY (via orexigênica). O efeito serotoninérgico se soma ao efeito de maior concentração de norepinefrina nas fendas sinápticas (efeitos já descritos no texto dos catecolaminérgicos). Portanto, são efeitos aditivos para inibição do apetite.

O estudo STORM comprovou a eficácia da sibutramina tanto para perda quanto para a manutenção do peso, mostrando um reganho de peso muito maior no grupo que não usava sibutramina como medicamento de manutenção.

Entre os anos de 2003 e 2009, foi realizado o estudo SCOUT (do inglês *Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial*), com mais de 10.000 pacientes distribuídos em 298 centros de 16 países diferentes. O objetivo do estudo era provar que, com o emagrecimento, o paciente teria uma redução do seu risco cardiovascular. Para isso, foram selecionados pacientes de alto risco cardiovascular. Com eles, a quantidade de desfechos primários – que seriam infarto agudo do miocárdio (IAM) não fatal, acidente vascular cerebral (AVC) não fatal, morte de causa cardiovascular ou parada cardiorrespiratória – seria maior, e com isso o estudo poderia demorar menos tempo para chegar a uma conclusão estatisticamente significativa. Todos os pacientes tinham mais de 55 anos, 15% deles tinham antecedente de “apenas” doença cardiovascular estabelecida (doenças coronariana, cerebrovascular ou arterial periférica), 25% tinham antecedente de “apenas” diabetes melito associado a mais um fator de risco (hipertensão, dislipidemia, tabagismo ou nefropatia diabética) e 60% tinham ambas as condições presentes (diabetes associado a mais um fator de risco e à

presença de doença cardiovascular estabelecida). Dessa maneira, é importante dizer que 91% dos pacientes do estudo tinham contraindicação de bula para o uso da sibutramina. Todos eles participavam de um programa de dieta e exercícios físicos para perda de peso e o grupo foi randomizado para receber sibutramina 10 mg/dia ou placebo. O tempo médio de acompanhamento foi de aproximadamente 3,4 anos para cada paciente.

Ao longo do estudo, percebeu-se que houve um aumento de 16% na incidência de desfechos primários entre o grupo-sibutramina e o grupo-placebo (11,4% de desfechos primários no grupo-sibutramina *versus* 10% de desfechos primários no grupo-placebo). O risco de infarto agudo do miocárdio (IAM) não fatal aumentou em 28% e o risco de AVC não fatal aumentou em 36%. O risco de morte por causa cardiovascular e o risco de parada cardiorrespiratória não foram diferentes nos dois grupos. Além disso, quando foi feita uma análise de subgrupos, foi visto que na verdade apenas o grupo de pacientes com doença cardiovascular estabelecida ou com diabetes melito associado à doença cardiovascular estabelecida tiveram aumento no índice de desfechos primários. Ou seja, no grupo de pacientes que tinha apenas diabetes associado a mais um fator de risco não houve aumento da incidência de desfechos primários.

Depois dos resultados do estudo SCOUT, houve um grande movimento quanto à proibição ou não da comercialização da sibutramina. Esse fármaco foi proibido na Europa em janeiro de 2010 pela European Medicines Agency (EMA), e nos EUA em outubro de 2010, pela FDA. No Brasil, até o momento, a Anvisa permite sua comercialização, no entanto, é necessária a apresentação de receituário B2 controlado (que vale apenas por 30 dias), além de um termo de consentimento preenchido pelo médico e pelo paciente, em três vias (uma para o prontuário, uma para o paciente e uma fica retida na farmácia), informando o paciente sobre os resultados desse estudo e sobre as contraindicações e restrições ao uso de sibutramina. Deve-se estar atento às suas restrições de uso descritas no termo de consentimento (diabetes melito associado a outro fator de risco para doença cardiovascular, como HAS, dislipidemia, tabagismo ou microalbuminúria; HAS mal controlada > 140 3 90 mmHg; doença cardiovascular estabelecida, como insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana, doença arterial periférica, doença cerebrovascular e arritmias; IMC < 30 kg/m^2; idade > 65 ou < 18 anos; histórico de anorexia ou bulimia; uso de outros medicamentos de ação central). A Anvisa só permite o uso de sibutramina por até 2 anos.

- Posologia: 10 a 15 mg, via oral (VO), 1 vez ao dia (receituário B2). Seu pico sérico de ação ocorre cerca de 3 h após a ingestão, com meia-vida de 16 h, sendo metabolizada pelo citocromo P450. Portanto, o ideal seria tomá-la cerca de 3 h antes do momento de mais fome do dia. No entanto, pode causar insônia, e por isso muitos pacientes preferem tomá-la pela manhã
- Nomes comerciais: Biomag® (cápsulas de 10 e 15 mg – Aché), Sibus® (10 e 15 mg – Eurofarma), Saciette® (15 mg – Glenmark), Vazy® (10 e 15 mg – Sigma Pharma, Grupo EMS)
- Efeitos colaterais: boca seca, insônia, constipação intestinal, tremores, palpitações, ansiedade, cefaleia, tontura, taquicardia, hipertensão, sudorese, náuseas, dor abdominal
- Contraindicações: doença cardiovascular ou cerebrovascular estabelecida, insuficiência cardíaca, arritmias, hipertensão mal controlada (> 140 3 90 mmHg), uso de álcool, uso de inibidores da MAO, presença de diabetes melito associado a outro fator de risco para doença cardiovascular, como hipertensão, dislipidemia, tabagismo ou microalbuminúria. Não deve ser prescrita para pacientes com história passada ou atual de episódios bulímicos, para pacientes com mais de 65 anos e menos de 18. Uso de outras medicações de ação central (deve-se considerar caso a caso)
- Na gestação/lactação: risco C (teratogênico em animais e sem estudos em humanos), portanto, não usar.

Inibidores de lipase do trato gastrintestinal

Esta classe é representada pelo orlistate, que é uma medicação segura do ponto de vista cardiovascular e de sistema nervoso central, por ser um fármaco que não é absorvido pelo trato gastrintestinal e, portanto, não tem efeitos colaterais sistêmicos. Sua ação é inibir a ação das lipases intestinal e pancreática, de modo a dificultar a digestão das gorduras ingeridas. Causa uma inibição irreversível das lipases (no entanto, após sua suspensão, uma maior quantidade dessas lipases é secretada e sua atividade é, portanto, rapidamente restabelecida). Assim, evita a absorção de 30% das gorduras ingeridas na dieta, que passam a ser excretadas nas fezes. Como efeitos colaterais, o paciente pode cursar com diarreia, dor abdominal, borborigmos e flatulência, além de perceber a

presença de gordura nas fezes, principalmente após a ingestão de refeições muito gordurosas. É importante lembrar que 70% da gordura ingerida continua a ser absorvida e que o paciente não deve consumir alimentos gordurosos em grande quantidade, pois essa medicação só evita a absorção de 30% dessas gorduras.

Pelo seu efeito de causar disabsorção de gorduras, deve-se ficar atento à possibilidade de deficiência de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K), principalmente nas pessoas em anticoagulação com Marevan®, nas quais a redução da vitamina K pode causar grande alargamento da relação normalizada internacional (INR). Estudos mostram que pacientes em uso de orlistate por 1 a 2 anos não tiveram mudanças nas concentrações séricas das vitaminas lipossolúveis, mas após 4 anos de uso, os níveis séricos começaram a diminuir. Portanto, deve-se considerar a suplementação com polivitamínicos em pacientes que fizerem uso dessa medicação a longo prazo. Nesses casos, os polivitamínicos devem ser usados 2 h antes ou 1 h após a ingestão do orlistate. Deve-se ressaltar que os pacientes em uso de vitaminas D ou E também devem ser orientados a tomá-las com um intervalo de pelo menos 1 h do horário de utilização do orlistate, para que as vitaminas não sejam eliminadas nas fezes.

É uma medicação aprovada diretamente para o tratamento da obesidade (*on label*), mas cuja eficiência em redução de peso mostra-se bem inferior às outras classes mais comumente utilizadas, como sibutramina, catecolaminérgicos, topiramato, entre outras. Mas é a medicação mais segura, e em muitos casos de pacientes com múltiplos fatores de risco, pode representar a única opção permitida. Foi liberado no Brasil 1 ano após a liberação da sibutramina. É preferível para pessoas com padrão alimentar mais prandial, e com preferência por ingestão de alimentos gordurosos.

O estudo XENDOS mostrou que o uso de Xenical®, associado a mudanças do estilo de vida (MEV), foi bem melhor do que apenas MEV para evitar a progressão de pacientes de risco para diabetes ao longo dos anos. Houve uma redução de 37% no risco de desenvolver diabetes melito na população em uso do orlistate. Melhora a sensibilidade à insulina por meio de um mecanismo independente da perda de peso, reduz glicemia de jejum, HbA1C, PAS e PAD, colesterol total e LDL, obesidade visceral e circunferência abdominal, e melhora a esteato-hepatite não alcoólica (NASH). Reduz a circulação de ácidos graxos livres (AGL) e, consequentemente, a resistência à insulina, além de aumentar a passagem de gordura pelo íleo, aumentando a

produção ileal de GLP-1.

- Posologia: 60 a 120 mg VO, 1 a 3 vezes ao dia. Deve ser tomado imediatamente ante ou no máximo até 1 h após as três principais refeições e, de preferência, longe de outras medicações, para que não haja interferência na sua absorção
- Nomes comerciais: Xenical®, Lipiblock®, Lystate®
- Efeitos colaterais: diarreia, dor abdominal, flatulência, borborigmos, dispepsia, náuseas, urgência fecal, disabsorção de vitaminas lipossolúveis, interferência na absorção de outras medicações. Atenção à INR em pacientes em uso de Marevan®. Risco de nefrolitíase por aumento da absorção intestinal de oxalato, semelhante ao que ocorre em quadros de esteatorreia, como em pós-cirurgia bariátrica
- Contraindicações: doenças inflamatórias intestinais, colestase e síndromes de má-absorção
- Gestação: classe B (sem teratogenicidade em animais).

Medicamentos novos

Lorcaserina (Belviq®)

É uma medicação agonista específica do receptor 5HT2c. Com este agonismo, é capaz de estimular os neurônios produtores de POMC (via anorexigênica) e de inibir a produção do AgRP (via orexigênica), inibindo a fome e promovendo a saciedade.

Essa medicação foi aprovada pela FDA para tratamento da obesidade no final de 2012. Nos EUA, já está disponível no mercado com o nome de Belviq®. No Brasil, ainda não foi aprovada pela Anvisa. Os estudos que embasaram a aprovação da comercialização da locarserina pelo FDA nos EUA foram: BLOOM, BLOSSOM BLOOM-DM. Ressaltando o primeiro estudo, participaram 3.182 indivíduo randomizados para receber locarserina 10 mg 2 vezes ao dia ou placebo. Após 52 semanas, no grupo tratamento houve perda de peso de 5,81 kg *versus* 2,16 kg no grupo placebo, sendo que os pacientes no grupo locarserina perderam > 5% do peso inicial em taxa superior a duas vezes em relação ao placebo; ao passo que 22,6% perderam > 10% do peso corporal, cerca de três vezes mais que o grupo placebo.

Havia um receio com relação à sua segurança, pelo risco de valvulopatia. Isso porque no passado havia um fármaco chamado fenfluramina (um derivado fenetilamínico com ação de aumentar a liberação e reduzir a recaptação

serotoninérgica, mas não específico para o receptor 5HT2c), que era usado para o tratamento de obesidade e foi retirado do mercado em 1997, devido ao incremento de valvulopatias e hipertensão pulmonar primária com o seu uso. Mas acredita-se que esse risco aumentado de valvulopatias se deva ao agonismo do receptor do tipo 5HT2b. A lorcaserina é um agonista altamente seletivo dos receptores 5HT2c e, portanto, aparentemente sem esse efeito cardíaco.

- Posologia: 10 mg VO, 2 vezes ao dia
- Nome comercial: Belviq®
- Efeitos colaterais: infecção das vias respiratórias superiores, nasofaringite, cefaleia náuseas, fadiga, constipação intestinal. Não mostrou diferença em alterações ecocardiográficas com relação ao placebo
- Contraindicações: pacientes em uso de medicações antidepressivas ou com efeito serotoninérgico. Gestantes e paciente com menos de 18 anos. Deve-se estar atento se houver valvulopatias (não é contraindicação)
- Sem estudos na gestação (risco C).

Qsymia®

Qsymia® é uma associação entre dois fármacos: fentermina e topiramato. Já está disponível no mercado americano, mas não no brasileiro, pois a fentermina é um catecolaminérgico e, portanto, proibido no Brasil.

A fentermina é um derivado anfetamínico (derivado fenetilamínico) muito utilizado nos EUA para perda de peso pelo seu efeito catecolaminérgico, mas de uso proibido no Brasil. O topiramato é uma medicação que tem vários mecanismos de ação, mas cujo agonismo gabaérgico pode trazer benefício em situações como transtorno alimentar compulsivo e síndrome do comer noturno. Portanto, ambas as medicações têm ações sinérgicas como inibidores do apetite.

A associação entre esses dois fármacos possibilitou que ambas fossem utilizadas em doses maiores sem causar tantos efeitos colaterais. Isto porque a primeira tem um efeito mais acelerador (catecolaminérgico), e a segunda, um efeito mais alentecedor (gabaérgico). Desse modo, uma consegue compensar e controlar os efeitos colaterais da outra, e, quando tomadas juntas, são mais bem toleradas em doses maiores do que seria o caso se fossem tomadas isoladamente. O topiramato, por exemplo, muitas vezes não

pode ser utilizado nas doses preconizadas, devido à sonolência excessiva que pode causar, mas pode ser prescrito em doses bem maiores quando associado à fentermina, uma vez que esta pode gerar alguma insônia. Dessa maneira, um medicamento melhora os efeitos colaterais do outro.

Essa associação mostrou ser a medicação com mais potência e eficácia para perda de peso, entre todas as outras presentes no mercado para o tratamento de obesidade, até o momento. Em média, a perda de peso é de cerca de 6 a 9%, o que representa em média 6,6 a 8,6 kg e 65% dos pacientes perdem mais de 5% de seu peso.

- Posologia: inicia-se com 3,75/23 mg 1 vez ao dia durante 2 semanas; aumenta-se par 7,5/46 mg, mantendo-se essa dose por mais cerca de 10 semanas. Caso a perda de peso seja ainda insatisfatória, aumenta-se para 15/92 mg
- Efeitos adversos: alterações psiquiátricas, disfunção cognitiva, distúrbios do sono, acidose metabólica, nefrolitíase, parestesias, aumento da frequência cardíaca em média de 1,6 bpm, queda da PA em cerca de 5 mmHg, boca seca, constipação intestinal. Na verdade são todos os possíveis efeitos adversos do topiramato somados aos possíveis eventos adversos de um catecolaminérgico
- Contraindicações: glaucoma de ângulo fechado (devido ao topiramato), hipertireoidismo (pelo efeito catecolaminérgico da fentermina), uso de inibidores da MAO, gestantes
- Na gestação apresenta risco D, ou seja, teratogenicidade comprovada em humanos, com lábio leporino e fenda palatina. É obrigatória a realização de avaliação com dosagem da subunidade beta da gonadotrofina coriônica humana (beta-hCG) antes de iniciar o uso da medicação, mensalmente durante o uso, bem como empregar anticoncepção eficiente durante todo o uso. Essa medicação pode reduzir o nível sérico dos anticoncepcionais orais, sendo fundamental a associação de um método de barreira.

Contrave®

O Contrave® é a associação entre a bupropiona SR 360 mg e o naltrexone SR 32 mg Essa associação de medicamentos foi aprovada pelo FDA no final de 2014 para o tratamento da obesidade, mas até o momento não está disponível no Brasil.

A bupropiona é um medicamento da classe dos antidepressivos que atua inibindo a

recaptação de noradrenalina e dopamina no sistema nervoso central. Desse modo, atua tanto ativando a via anorexigênica e aumentando a concentração cerebral de POMC quanto inibindo a via orexigênica e reduzindo a concentração cerebral de NPY e AgRP.

Na metabolização da POMC formam-se compostos que causam retroinibição da via anorexigênica. Estes compostos são as betaendorfinas. Dessa maneira, o uso do naltrexone (que é um antagonista opioide, portanto, inibe a ação das betaendorfinas) associado ao uso da bupropiona conseguiu amplificar o efeito emagrecedor da bupropiona, uma vez que consegue reduzir esta retroinibição que as betaendorfinas derivadas da POMC exercem sobre osistema anorexigênico. Assim, apesar de o naltrexone sozinho ter efeito quase nulo do ponto de vista de perda ponderal, quando associado à bupropiona, ele consegue aumentar a perda ponderal promovida por esta medicação isoladamente.

A posologia deste medicamento é de um comprimido diário, e os efeitos colaterais são os mesmos da bupropiona (boca seca, tremores, taquicardia, aumento de pressão arterial, insônia, constipação intestinal, cefaleia, irritabilidade) associados aos do naltrexone (náusea, vômitos, dispepsia, intolerância gastrintestinal). Por reduzir o limiar convulsivo, esta medicação é contraindicada em pacientes com histórico de crises convulsivas, antecedente de anorexia nervosa ou bulimia, alcoolistas, hepatopatas, pacientes em uso de medicamentos opioides e gestantes.

Liraglutide (Saxenda®)

O liraglutide é um análogo de GLP-1 classicamente utilizado para tratamento do diabetes melito tipo 2. Há algum tempo observa-se que o uso dessa substância promove significativa redução ponderal na maioria dos seus usuários, e por isso foram feitos estudos visando a liberação dessa substância para o tratamento de obesidade em pacientes não diabéticos. No final de 2014, a FDA aprovou o uso do liraglutide para tratamento da obesidade. Esta medicação será comercializada sob uma nova apresentação, chamada Saxenda®, diferente do Victoza®, que é o liraglutide habitualmente usado para tratamento de diabetes. A caneta do Saxenda® virá com a possibilidade de uso de doses até 3 mg/dia, que foram as doses utilizadas nos estudos para obesidade, enquanto o Victoza® só é aprovado para uso de doses até 1,8 mg/dia para o tratamento do diabetes.

Outros agonistas e análogos de GLP-1 também são utilizados atualmente de maneira *off label* para o tratamento da obesidade. Eles serão mais bem explicados no Capítulo 88.

O racional para a utilização destes medicamentos para o tratamento de obesidade consiste no conhecimento de que o GLP-1 possui receptores hipotalâmicos que atuam ativando as vias anorexigênicas e sinalizando saciedade para o organismo, além de atuarem reduzindo o esvaziamento gástrico e, portanto, mantendo o paciente com estômago preenchido pelo alimento por mais tempo.

A posologia deste medicamento é por administração subcutânea, com dose inicial 0,6 mg/dia por 1 semana. A dose pode ser aumentada em intervalos semanais (1,2; 1,8; 2,4 mg) até a dose recomendada de 3 mg/dia. Se após 16 semanas o paciente não atingiu pelo menos 4% de perda de peso, o medicamento deve ser descontinuado. A perda de peso média com esta dose é de 5,8 kg.

Os principais efeitos colaterais do liraglutide são náuseas, vômitos, refluxo gastroesofágico, dispepsia e diarreia. Nas doses elevadas de 2,4 e 3 mg, uma grande proporção dos pacientes relatou náuseas (37 a 47%) e vômitos (12 a 14%).

O risco de pancreatite ainda é controverso. Houve, por certo tempo, medo com relação ao potencial aumento no risco de câncer de pâncreas promovido por esta medicação, mas, em fevereiro de 2014, a FDA e a EMA publicaram um artigo completo no *New England Journal of Medicine* (NEJM), afirmando não haver associação causal entre o uso dos medicamentos baseados em incretinas e este tipo de tumor. Ainda houve maior risco de carcinoma medular de tireoide em roedores em uso de liraglutide, mas estudos posteriores mostraram não haver receptores de GLP-1 nas células C da tireoide de humanos, ao contrário do que ocorre nas células C de roedores.

Este medicamento está contraindicado em pacientes com doença do refluxo muito acentuada.

Lisdexanfetamina

A lisdexanfetamina é um fármaco habitualmente utilizado para tratamento do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), sob o nome comercial de Venvanse®. Possui na sua estrutura um anel fenetilamínico semelhante ao presente nas drogas catecolaminérgicas. Atua como agonista dopaminérgico e noradrenérgico, portanto,

ativando o sistema anorexigênico e atuando também no sistema de recompensa, além dos seus efeitos estimulantes sobre o sistema nervoso central.

No início de 2015, o FDA aprovou a utilização desta medicação para tratamento do transtorno de compulsão alimentar periódica. Até o momento, a Anvisa ainda não aprovou esta indicação de uso no Brasil.

O medicamento é vendido nas posologias de 30, 50 e 70 mg. Os estudos mostraram eficácia nas doses de 50 e 70 mg, mas não nas doses de 30 mg, em reduzir os episódios compulsivos dos pacientes.

Os efeitos adversos desta medicação são seu potencial para agitação, exacerbação de psicoses pré-existentes, possível indução de episódio maníaco em pacientes bipolares, aparecimentos de sintomas psicóticos, agressão e maior risco de crises convulsivas, além do aumento potencial de risco cardiovascular, à semelhança do que ocorre com os medicamentos catecolaminérgicos.

O medicamento tem potencial aditivo, por isso está contraindicado em pacientes com histórico de abuso de drogas, além de ser contraindicado em pacientes cardiopatas, hipertensos mal controlados, coronariopatas, pacientes com estados de agitação, com hipertireoidismo, glaucoma, ou se houve uso de inibidores da monoamino-oxidase nos últimos 14 dias. Pacientes com doenças psiquiátricas devem ser avaliados cautelosamente, sendo avaliados o risco e o benefício do tratamento pelo médico psiquiatra.

Sugestões de leitura

Apovian CM et al. Pharmacological management of obesity: an Endocrine Society Clinical practice guideline*J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(2):342-62.

Avenell A et al. Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement. *Health Technol Assessment.* 2004.

Faria AM et al. Progressos recentes e novas perspectivas em farmacoterapia da obesidade.*Arq Bras Endocrinol Metab.* 2010;54(6).

Fidler MC et al. A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(10):3067-77.

Gadde KM et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase trial. *Lancet.* 2011;377(9774):1341-52.

Garvey WT et al. Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase extension study. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(2):297-308.

Hurt RT et al. New pharmacological treatments for the management of obesity. *Curr Gastroenterol Rep.* 2014;16(6):394.

James WP et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med* 2010;363(10):905-17.

James WP et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. *Lancet.* 2000;356(9248):2119-25.

Manning S et al. Pharmacotherapy for obesity: novel agents and paradigms. *Ther Adv Chronic Dis.* 2014;5(3):135-48.

O'Neil PM et al. Randomized placebo-controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus the BLOOM-DM study. *Obesity.* 2012;20(7):1426-36.

Scheen AJ. Cardiovascular risk-benefit profile of sibutramine. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2010;10(5):321-34.

Shin JH et al. Clinical utility of phentermine/topiramate (Qsymia™) combination for the treatment of obesity. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2013;6:131-9.

Shyh G et al. New antiobesity agents: lorcaserin (Belviq) and phentermine/topiramate ER (Qsymia). *Cardiol Rev.* 2014;22(1):43-50.

Torgerson JS et al. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care.* 2004;27(1):155-61.

Yanovski SZ et al. Obesity. *N Engl J Med*. 2002;346:591-602.

88

Tratamento Medicamentoso da Obesidade | Fármacos *Off Label*

Introdução

Como mencionado no Capítulo 87, a grande maioria dos medicamentos para tratamento da obesidade na atualidade é utilizada de maneira *off label*. Isto significa que esses fármacos foram desenvolvidos inicialmente para tratamento de outras doenças, e, portanto, as indicações de uso em bula dessas substâncias não incluem o tratamento da obesidade. No entanto, com o conhecimento maior dessas medicações e seu emprego na prática clínica, observou-se que causam perda de peso na maioria dos pacientes, assim hoje em dia são cada vez mais utilizadas diretamente com esta finalidade, mesmo sendo outras as suas indicações de bula.

Serotoninérgicos

Os serotoninérgicos são representados principalmente pelos inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS), fluoxetina e sertralina. São medicações classicamente utilizadas para tratamento de depressão, estados ansiosos, pânico, estresse pós-traumático, transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), bulimia, entre outros distúrbios psiquiátricos. No entanto, em razão de seu efeito em aumentar a concentração de serotonina na fenda sináptica e, desta maneira, ativar os receptores 5HT2c – capazes de ativar a via anorexigênica pró-opiomelanocortina/transcrito regulado pela cocaína e anfetamina (POMC/CART) e inibir o AgRP (peptídio relacionado com o Agouti) da via orexigênica –, muitas vezes acabam sendo fármacos utilizados também *off label*, como coadjuvantes para auxiliar no tratamento da obesidade, principalmente em algumas situações específicas para as quais essas medicações já foram estudadas e mostraram

comprovada eficácia.

ISRS

Os ISRS no tratamento da obesidade devem ser indicados nos seguintes casos:

- Componente depressivo associado
- Transtorno da compulsão alimentar periódica (TCAP): comprovadamente reduz os *binges* (episódios compulsivos)
- Transtorno obsessivo-compulsivo
- Ansiedade e fissura por doces, principalmente na tensão pré-menstrual (TPM)
- Bulimia nervosa
- Transtorno de ansiedade generalizada
- Síndrome do comer noturno
- Fobia social ou fobia específica.

Além de ajudar na inibição do apetite, os ISRS têm o efeito de aumentar o controle sobre os impulsos (hábito alimentar beliscador, fissura por doces). Geralmente a fissura por doces ocorre quando há queda nos níveis cerebrais de serotonina, assim, após a ingestão de carboidratos (geralmente doces), a serotonina aumenta. Então o uso de ISRS pode ser bem indicado nesse tipo de paciente, com quadro de fissura por doces, muitas vezes associado a TPM e a quadros depressivos.

A associação de serotoninérgicos com a sibutramina é *off label*, uma vez que a bula de ambas as medicações chama a atenção para o risco de síndrome serotoninérgica diante da associação de duas ou mais medicações com efeito serotoninérgico. Portanto, caso se considere que o benefício da associação possa ser maior que o risco para o paciente, deve-se estar atento para não usar doses altas das medicações em conjunto, para reduzir o risco de síndrome serotoninérgica, causada pelo excesso de serotonina nos receptores 5HT1a do sistema nervoso central (SNC), do tronco cerebral e da medula espinal. A síndrome é caracterizada pelo conjunto de alterações mentais (agitação, confusão, hipomania), neuromusculares (mioclonias, tremores, hiper-reflexia, incoordenação) e autonômicas (taquicardia, febre, diaforese, sudorese, diarreia). É muito rara e com risco pequeno nas doses habitualmente utilizadas.

Fluoxetina

A fluoxetina comprovadamente ajuda na redução de peso em cerca de 4 a 5 kg a mais que o placebo, e também contribui na manutenção do peso perdido. No entanto, parece que seu efeito é maior no começo do uso, e se perde um pouco com o passar do tempo. Tem grande interação com o citocromo P450, sendo, por isso, alvo de interação medicamentosa com diversos fármacos.

Posologia. 20 a 80 mg/dia (na prática, para tratamento de obesidade raramente se utilizam doses acima de 60 mg/dia). De preferência, uma administração diária pela manhã, para evitar insônia. Receituário C1 (branco carbonado).

Nomes comerciais. Daforin®, Prozac®, Verotina®, Eufor®, Fluxene®.

Efeitos colaterais. Boca seca, queda de libido, nervosismo, ansiedade, tremores, sudorese, náuseas, vômitos, diarreia, fadiga, astenia, insônia ou sonolência, *rash* ou prurido, dor de cabeça, rinite.

Contraindicações. Uso de inibidores da monoaminoxidase (MAO) ou outro agente serotoninérgico. Na gestação apresenta risco B.

Sertralina

A sertralina é uma medicação que, em estudos, mostrou ser eficaz no tratamento da síndrome do comer noturno, com menos despertares noturnos para comer, menor ingestão de calorias à noite e maior perda de peso (em média 125 mg/dia), além do transtorno do comer compulsivo (*binge eating disorder*), com menor frequência de *binges* e maior perda de peso. Por isso, deve ser indicada principalmente para este tipo de paciente. Também é eficaz para perda e manutenção do peso. Tem menor interação medicamentosa que a fluoxetina.

Posologia. 50 a 200 mg/dia. Receituário C1 (branco carbonado)

Nomes comerciais. Zoloft®, Assert®, Serenata®, Tolrest®, Zoltralina®.

Efeitos colaterais. Praticamente os mesmos efeitos da fluoxetina.

Contraindicações. Uso de inibidores da MAO ou outro agente serotoninérgico. Na gestação apresenta risco C.

Para pacientes com disfunção renal, prefere-se o uso de citalopram 20 a 60 mg/dia (que contém menos metabólitos ativos, se comparados com fluoxetina ou sertralina).

Além disso, o citalopram mostra menor interação medicamentosa, por isso pode ser também melhor opção como agente serotoninérgico em pacientes com múltiplas comorbidades e polimedicados.

Inibidores da recaptação de norepinefrina e dopamina

Bupropiona

A bupropiona foi desenvolvida para atuar como antidepressivo e atualmente é indicada principalmente para auxílio na cessação do tabagismo. No entanto, os estudos mostram que, quando utilizada na dose de 300 a 400 mg/dia, é capaz de otimizar a perda de peso (3% de perda em média no placebo, 7,5% nos usuários de 300 mg e 8,6% em média nos usuários de 400 mg). A proporção de pacientes capazes de perder 5 e 10% de peso é dose-dependente e ocorre principalmente na dose de 400 mg. Por este motivo, atualmente é utilizada de maneira *off label* para tratamento da obesidade, principalmente no grupo de pacientes com histórico de depressão ou naqueles que desejam parar de fumar. Mostra um benefício em relação aos outros antidepressivos no aspecto da libido, uma vez que é o único antidepressivo que causa melhora ou que menos afeta a libido.

Atua inibindo a recaptação de norepinefrina (os efeitos dessa inibição já foram discutidos na sessão dos catecolaminérgicos, tanto inibindo o apetite, quanto aumentando a termogênese e o gasto energético diário do paciente), e também inibe a recaptação de dopamina na fenda sináptica. A dopamina atua sobre os receptores D2 hipotalâmicos, que uma vez ativados, vão ativar a via da POMC e inibir a síntese do neuropeptídio Y (NPY). Ou seja, ativam a via anorexigênica e inibem a via orexigênica, promovendo, dessa maneira, a perda de peso.

Posologia. 300 a 400 mg/dia. O comprimido geralmente é de 150 mg, e deve ser tomado 2 vezes ao dia. Não deve ser tomado muito próximo da hora de dormir para evitar insônia. Intervalo de, no mínimo, 8 h entre os comprimidos. Receituário C1 (branco carbonado).

Nomes comerciais. Bup®, Zyban®, Zetron®, Wellbutrin®. Existe o Wellbutrin XL® 150 e 300 mg (liberação prolongada, pode ser tomado apenas 1 vez ao dia).

Efeitos colaterais. Boca seca, constipação intestinal, dispepsia, dor abdominal,

cefaleia, insônia, ansiedade, agitação, palpitações, tontura, *rash* ou prurido, aumento pressórico. Reduz o limiar convulsivo.

Contraindicações. Epilepsia (por reduzir o limiar convulsivo), uso de inibidores da MAO, anorexia ou bulimia (pois a indução de vômitos por si só já reduz o limiar convulsivo e, além disso, esses pacientes podem apresentar distúrbios hidreletrolíticos que também reduzem o limiar convulsivo) e alcoolismo. Não deve ser utilizada em associação com adesivos de nicotina, pois isso aumenta o risco de hipertensão. Deve-se preferir a não utilização em pacientes que já façam uso de medicamentos de uso central com ação semelhante à da bupropiona, como antidepressivos, serotoninérgicos, catecolaminérgicos, entre outros. Na gestação apresenta risco B.

Antagonistas opioides

■ Naltrexona

A naltrexona é um antagonista opioide, usado classicamente para ajudar no combate ao alcoolismo. Quando usada isoladamente, não traz absolutamente qualquer mudança no peso do indivíduo. No entanto, foi comprovado que, quando associada à bupropiona, ela otimiza muito o efeito perdedor de peso da bupropiona sozinha.

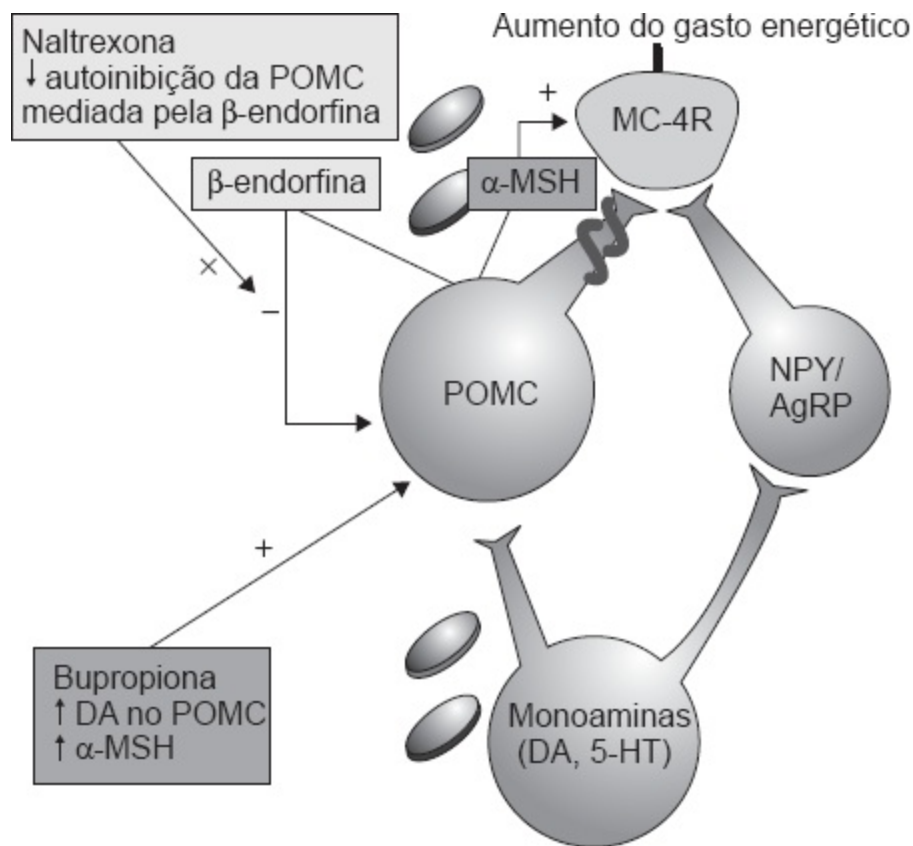



Figura 88.1 Hipótese do mecanismo de ação da bupropiona em associação com a naltrexona. 5HT= serotonina; α-MSH = hormônio alfa-melanócito estimulante; AgRP = peptídeo relacionado ao gene Agouti; DA = dopamina; MC4R = receptor de melanocortina tipo 4; NPY = neuropeptídeo Y; POMC = pró-opiomelanocortina.

Isso acontece pois a bupropiona, ao ativar o receptor D2, ativa a POMC, a qual após ser clivada, gera uma série de substâncias, incluindo o hormônio estimulador do melanócito alfa (alfa-MSH), que vai ativar o MC4R no núcleo hipotalâmico paraventricular, da via anorexigênica, e as betaendorfinas. Estas são responsáveis pelo prazer que a pessoa tem em comer, dando um reforço positivo à ingestão alimentar, e também promovem um *feedback* negativo, inibindo a POMC (como uma via de retroalimentação negativa de alça curta). Ou seja, as betaendorfinas acabam atenuando a ativação da via anorexigênica da POMC pela bupropiona.

Com o uso de naltrexona (antagonista opioide e, portanto, antagonista da ação das betaendorfinas endógenas), é possível cortar essa alça de *feedback* negativo (possibilitando maior ativação da via anorexigênica da POMC pela bupropiona) e

também reduzir o efeito aditivo de reforço positivo que se tem ao ingerir determinados tipos de alimentos mais palatáveis, como açúcares e gorduras. Por este motivo, o uso dessas duas medicações associadas acaba trazendo um grande benefício na perda de peso (Figura 88.1).

Os estudos mostram que o uso de naltrexona 16 mg em associação com bupropiona 300 mg trouxe uma perda de peso de em média 4% a mais do que a bupropiona isolada, e o uso de naltrexona 32 mg associada à bupropiona 300 mg trouxe uma perda de mais 6%. A dose de 48 mg de naltrexona foi abandonada, devido ao excesso de efeitos colaterais. Portanto, a associação de naltrexona com bupropiona realmente faz diferença na perda de peso, mas apenas quando as medicações são utilizadas em associação. A naltrexona sozinha não teve absolutamente qualquer efeito no peso.

Posologia. 16 a 32 mg/dia. Receituário C1 (branco carbonado).

Nomes comerciais. No Brasil, há apenas o Revia® (apresentação de apenas 50 mg e de liberação rápida). Portanto, o ideal seria tomar a metade do comprimido ou manipular doses menores (bupropiona 150 mg em associação com naltrexona 8 a 16 mg e tomar 2 vezes ao dia, p. ex.). Em 2014 foi aprovada pelo FDA a medicação chamada Contrave® (bupropiona SR 360 mg 1 naltrexona SR 32 mg), que é uma medicação *in label* para o tratamento da obesidade, e, por isso, está melhor explicada no Capítulo 87.

Efeitos colaterais. Náuseas, vômitos, dor abdominal, fraqueza, cefaleia, insônia, ansiedade, boca seca, constipação intestinal ou diarreia, tontura.

Contraindicações. Uso de medicamentos opioides (diminui a ação desses medicamentos), hepatite aguda, hepatopatia grave.

Gestação. Não há evidência científica, por isso não deve ser usada. Até mesmo em animais os estudos não foram suficientes para terem alguma significância.

Agonista gabaérgico

■ Topiramato

O topiramato é um fármaco classicamente anticonvulsivante (pois bloqueia os canais de sódio e de cálcio voltagem-dependentes), usado também para tratamento de enxaqueca, como estabilizador de humor e tratamento de dor neuropática.

Percebeu-se que pacientes e ratos tratados com essa medicação apresentavam perda de peso significativa. Acredita-se que o mecanismo para essa perda de peso seja a ativação do ácido gama-aminobutírico (GABA) e a inibição do glutamato, que, por sua vez, atuariam centralmente, ativando POMC e inibindo NPY.

Os estudos clínicos mostram que o uso do topiramato é especialmente eficaz para o tratamento do transtorno do comer compulsivo, além do comer noturno (NES), reduzindo muito a frequência dos *binges* e a ingestão alimentar à noite. Isso pela sua ótima ação no controle de impulsos. Ou seja, sua ação principal não é reduzir tanto a fome, mas *ajudar a controlar os impulsos* e, desse modo, as crises compulsivas alimentares.

Em roedores, o topiramato mostrou otimizar a ativação do receptor de leptina, aumentar a expressão de peptídeos anorexigênicos, como a POMC, inibir a lipoproteína lipase (LPL) do tecido adiposo (reduzindo o substrato para lipogênese) e ativar a LPL do tecido muscular e da gordura marrom, aumentando o metabolismo e a termogênese.

Posologia. Inicia-se com 25 mg/dia, aumentando progressivamente em 25 mg a cada 1 a 2 semanas, conforme tolerado. A dose máxima efetiva é de 200 mg ao dia. Doses maiores que esta não foram mais efetivas para perda de peso, mas causaram mais efeitos colaterais. Receituário C1 (branco carbonado). Há no mercado comprimidos de 25, 50 e 100 mg.

Nomes comerciais. Topamax®, Égide®, Amato®.

Efeitos colaterais. O grande problema do topiramato no tratamento da obesidade são os seus efeitos colaterais. O mais comum é a parestesia de extremidades, que geralmente afeta a ponta dos dedos das mãos, mas pode também afetar os dedos dos pés, o nariz ou qualquer extremidade do corpo. Em segundo lugar, vêm as disfunções cognitivas, como sonolência, lentidão, lapsos de memória e déficit de concentração. Pode haver perversão do apetite. Ocorre aumento do risco de nefrolitíase, uma vez que o topiramato é inibidor da enzima anidrase carbônica renal e, portanto, aumenta a excreção de bicarbonato e reduz a excreção de citrato na urina. Ocorre então hipocitratúria (fator de risco para nefrolitíase) e acidose metabólica hiperclorêmica, pela excreção renal do bicarbonato. Deve-se recomendar sempre ao paciente que ingira no mínimo dois litros de água diariamente durante o uso do topiramato. Outros efeitos são: cefaleia não enxaquecosa, constipação intestinal ou diarreia, boca seca, dor

abdominal, sintomas gastrintestinais e tontura. Atenção: cuidado com o uso de anticoncepcionais orais (o topiramato aumenta a metabolização de alguns anticoncepcionais orais, podendo reduzir sua eficácia, sendo que os estudos que mostraram este efeito utilizaram doses de 200 mg de topiramato). Não causa dependência, e pode ser utilizado por tempo indeterminado. Pode ainda causar um quadro de miopia aguda nas primeiras semanas de uso, com quadro clínico de cegueira súbita, que é reversível após a suspensão do tratamento.

Recomenda-se fazer o seguimento com a dosagem das transaminases em pacientes em uso de topiramato. Idealmente, avalia-se também com gasometria venosa para determinar como está o grau de acidose metabólica hiperclorêmica, principalmente em pacientes com riscos adicionais de acidose metabólica.

Contraindicações. Nefrolitíase, glaucoma de ângulo fechado, gestação, insuficiência hepática. Na gestação apresenta risco C (causou hidronefrose e atraso de ossificação em roedores; lábio leporino e fenda palatina) e não deve ser utilizado.

Agonistas e análogos de GLP-1

Os agonistas e análogos de GLP-1 (peptídio semelhante ao glucagon 1) são representados pelo exenatide, cujas formas de apresentação consistem em: aplicação diária (Byetta®) e aplicação semanal (forma LAR – Bydureon®); liraglutide (Victoza®), lixisenatide (Lyxumia®), albiglutide (Tanzeum® – nos EUA) e dulaglutide (submetido ainda para aprovação). Dentre esses, estão disponíveis no Brasil: Byetta®, Bydureon®, Victoza® e Lyxumia®.

São medicações atualmente aprovadas para o tratamento de diabetes melito tipo 2 (DM2), pois seu efeito é semelhante ao do GLP-1 endógeno, aumentando a secreção de insulina de maneira glicose-dependente (é necessária a presença de hiperglicemia para ocorrer a liberação da insulina pelo pâncreas), além de ter o efeito de reduzir a secreção de glucagon e, portanto, reduzir a gliconeogênese hepática.

Além disso, percebeu-se que essas medicações promovem o retardo do esvaziamento gástrico (causando sensação maior de saciedade, empachamento pós-prandial) e de inibição direta do apetite em nível hipotalâmico (há receptores para GLP-1 no centro da fome hipotalâmico no núcleo arqueado). O liraglutide ultrapassa muito mais facilmente a barreira hematoencefálica do que o exenatide e, por isso, seu

efeito inibidor de apetite é mais acentuado e potente, sendo mais eficaz para perda de peso do que o exenatide.

Os estudos clínicos com exenatide mostram uma perda de peso de aproximadamente 5 kg em média a mais do que o grupo-placebo. Os estudos com liraglutide mostram uma perda de peso maior e de forma dose-dependente (testou-se até a dose de 3 mg ao dia), chegando em média a uma de perda de 5,5 kg com a dose de 1,8 mg ao dia e, em média, de 7,2 kg com uso da dose de 3 mg ao dia. Mais de 50% dos usuários perderam entre 5 e 10% do peso.

Além disso, o uso dos análogos de GLP-1 parece trazer uma série de benefícios metabólicos, como melhora do controle glicêmico sem risco de hipoglicemia e redução da variabilidade glicêmica e dos níveis pressóricos.

O grande problema dessas medicações é o custo, que ainda é alto, e a forma de administração, que é subcutânea.

Tem sido interrogado na literatura a respeito de um possível aumento do risco de pancreatite e talvez de câncer de pâncreas com o uso desse tipo de medicação. Sabe-se que o paciente obeso e diabético já está em maior risco de pancreatite e câncer de pâncreas do que a população geral, o que resulta em um viés, interferindo na interpretação dos achados para concluir se essas medicações seriam fatores de risco adicionais e independentes para esses acometimentos pancreáticos. Sobre uma publicação no *New England Journal of Medicine* (NEJM), de fevereiro de 2014, a respeito da segurança pancreática desses fármacos, após extensa investigação e análise de diversos estudos, tanto a agência americana FDA quanto a agência europeia European Medicines Agency (EMA) concluíram que não há associação causal entre a utilização das terapias baseadas em incretinas e o aumento do risco de pancreatite ou de câncer de pâncreas. Sabe-se que pode ocorrer elevação transitória e flutuação dos níveis séricos dessas enzimas pancreáticas e sua dosagem rotineira ainda é controversa, não sendo obrigatória no acompanhamento dos pacientes.

Além disso, houve certa dúvida com relação ao possível aumento de risco de carcinoma medular de tireoide, possivelmente induzido com o uso de liraglutide. Estudo com roedores mostraram essa associação, mas esses animais apresentam receptores para GLP-1 nas células C da tireoide, e esses receptores não existem nessas células de humanos, tornando a associação de análogos de GLP-1 e câncer medular de

tireoide em humanos pouco provável. A indicação de dosagem de calcitonina basal no paciente antes da introdução do uso do liraglutide também permanece controversa e seria prudente evitar seu uso em pacientes com história pessoal de câncer medular ou de alto risco pelo histórico familiar de câncer medular de tireoide, embora essa associação também não pareça real no caso de seres humanos.

Exenatide (Byetta®)

Posologia. Há canetas de 5 e de 10 μg disponíveis atualmente no mercado. O preço das duas é semelhante. Não há como titular a dose, pois a dose de cada caneta é sempre fixa (5 ou 10 μg). Deve-se iniciar com 5 μg 2 vezes ao dia (aplicando-se meia-hora antes do café e do jantar) e depois de 1 mês aumentar para 10 μg 2 vezes ao dia. O inconveniente do Byetta é que as canetas precisam permanecer o tempo todo em geladeira, e que as aplicações devem ser feitas 2 vezes ao dia.

Efeitos colaterais. Náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, refluxo, dispepsia, pancreatite (risco controverso), infecção de vias respiratórias superiores (IVAS), cefaleia, desenvolvimento de anticorpos antiexenatide (com perda do efeito da medicação em alguns pacientes).

Contraindicações. *Clearance* de creatinina (ClCr) < 30 mℓ/min. Deve-se usar dose máxima de 5 μg 2 vezes ao dia, se o ClCr estiver entre 30 e 50 mℓ/min. Não tem contraindicação em pacientes com insuficiência hepática. Na gestação apresenta risco C.

Exenatide LAR (Bydureon®)

Posologia. Caneta pré-preenchida de 2 mg por dose administrada por via subcutânea, 1 vez a cada 7 dias, a qualquer horário, com ou sem refeição.

Efeitos colaterais. Semelhantes aos observados no uso de exenatide 2 vezes ao dia, porém menos frequentes.

Contraindicações. Semelhantes às observadas no uso de exenatide 2 vezes ao dia.

Liraglutide (Victoza®)

Posologia. Deve-se iniciar com 0,6 mg/dia (próximo do horário em que a pessoa costuma comer mais durante o dia). Depois de 1 semana, se estiver sendo bem tolerado, sem muitos efeitos colaterais (principalmente náuseas e vômitos), aumenta-se para 1,2

mg/dia. Pode ser aumentado até 1,8 mg/dia, que representa a dose atualmente aprovada como dose máxima para tratamento de diabetes melito tipo 2. A dose é de apenas 1 vez ao dia e a caneta em uso não precisa ficar na geladeira. A dose pode ser titulada, diferentemente do Byetta, pois a cada 0,6 mg é preciso girar a ponta da caneta em 10 cliques. Então, para administrar, por exemplo, 0,3 mg basta girar a caneta em apenas cinco cliques em vez de 10.

Chegará em breve no mercado uma nova apresentação do liragritude, com o nome comercial Saxenda®, na qual a caneta permitirá aumento da dose até 3 mg, para o tratamento da obesidade.

Efeitos colaterais. Praticamente os mesmos do Byetta. Náuseas e vômitos representam os efeitos colaterais mais frequentes (presentes em cerca de 30% dos pacientes), mas geralmente melhoram com o decorrer do tempo de utilização.

Contraindicações. Doença do refluxo gastresofágico muito acentuado. Na gestação apresenta risco C.

■ Lixisenatida (Lyxumia®)

Posologia. Caneta preenchida descartável de 10 e 20 μg. A dose inicial é de 10 μg ao dia, durante 14 dias. Depois, a dose deve ser aumentada para 20 μg, 1 vez/dia, como dose de manutenção. O medicamento em uso deve ser mantido em temperatura ambiente, protegido da luz.

Biguanidas

As biguanidas são representadas pela metformina, que é o medicamento de primeira linha para tratamento de diabetes melito tipo 2, e mostrou uma pequena perda de peso com seu uso, maior que o placebo, mas menor que mudanças de estilo de vida (MEV) isoladamente. Portanto, não é uma medicação potente para perda de peso, e nem deve ser prescrita para este fim, mas deve ser fortemente considerada nos casos de pacientes diabéticos, pré-diabéticos ou com resistência à insulina, obesos ou com sobrepeso como um fator desencadeante e agravante dessa comorbidade.

Medicamentos novos

Tesofensina

A tesofensina é um catecolaminérgico que inibe a recaptação de norepinefrina, serotonina e dopamina. Era inicialmente utilizada para tratamento das doenças de Parkinson e de Alzheimer, mas verificou-se que é uma medicação muito eficaz para perda de peso (que pode chegar a 13 kg em 3 meses de tratamento). No entanto, ainda não foi liberada com esse intuito e tem o mesmo espectro de efeitos colaterais de qualquer outro catecolaminérgico, como hipertensão. Atualmente, encontra-se em estudo.

Cetilistat

O cetilistat é um inibidor da lipase gastrintestinal e pancreática, com mecanismo de ação semelhante ao do orlistate, sendo o segundo medicamento desenvolvido dessa mesma categoria. Tem aparentemente a mesma eficácia do orlistate, mas com menos 30% de efeitos colaterais.

Empatic

O Empatic é uma associação entre a bupropiona e a zonisamida. A zonisamida é uma medicação derivada das sulfas, da classe dos anticonvulsivantes, pois bloqueia os canais de sódio e cálcio, mas também tem atividade serotonononinérgica e dopaminérgica, e por isso traz como efeitos colaterais a anorexia e a perda de peso, podendo causar também outros sintomas, como distúrbios cognitivos, ataxia, sonolência, fadiga, tontura e aumento de risco de nefrolitíase. Esta associação ainda não está disponível no Brasil.

Pramlintide/Metreleptina

O pramlintide é um análogo da amilina, que é uma substância liberada pelo pâncreas junto com a insulina, que sinaliza saciedade para o organismo, reduzindo a ingestão alimentar. Já a metreleptina é um análogo da leptina. Também não estão disponíveis comercialmente no Brasil.

Sugestões de leitura

Abtahi M-A et al. Topiramate and the vision: a systematic review. *Clin Ophtalmol.* 2012;6:117-31.

Astrup A et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet.* 2009;374(9701):1606-16.

Astrup A et al. Topiramate: a new potential pharmacological treatment for obesity. *Obes Res.* 2004;12(suppl):167S-73S.

Bazzano A et al. Off-label prescribing to children in the United States outpatient setting.*Ambulatory Pediatrics.* 2009;9:81-8.

Caricilli AM et al. Topiramate treatment improves hypothalamic insulin and leptin signaling and action and reduces obesity in mice. *Journal Endocrinology.* 2012;153(9):4401-11.

Darga LL et al. Fluoxetine's effect on weight loss in obese subjects. *Am J Clin Nutr.* 1991;54(2):321-5.

Egan AG, Blind E, Dunder K, De Graeff PA, Hummer T et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs – FDA a EMA assessment. *N Engl J Med.* 2014;370(9).

Li Z et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med.* 2005;142(7):532-46.

McElroy SL et al. Placebo-controlled trial of sertraline in the treatment of binge eating disorder.*Am J Psychiatry.* 2000;157(6):1004-6.

Merino-Salas S et al. Calcium nephrolithiasis induced by topiramate. *Arch Esp Urol.* 2014;67(3):284-7.

Morads S et al. The effect of topiramate on weight loss in patients with type 2 diabetes.*J Res Med Sci* 2013;18(4):297-302.

O'Reardon JP et al. A randomized, placebo-controlled trial of sertraline in the treatment of night eating syndrome.*Am J Psychiatry.* 2006;163:893-8.

O'Reardon JP et al. Clinical trial of sertraline in the treatment of night eating syndrome.*Int J Eat Disord.* 2004;35(1):16-26.

Radley DC et al. Off-label prescribing among office-based physicians. *Arch Int Med.* 2006;166(9):1021-6.

Verpeut JL et al. Drug safety evaluation of naltrexone/bupropion for the treatment of obesity. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13(6): 831-41.

Vilsboll T et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ.* 2012;344:d7771.

Wilding J et al. OBES-002 Study Group. A randomized double-blind placebo-controlled study of the long-term efficac and safety of topiramate in the treatment of obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28:1399-410.

Yanovski SZ et al. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *JAMA.* 2014;311(1):74-86.

Zhaoping L et al. Meta-analysis: pharmacological treatment of obesity. *Ann Intern Med.* 2005;142:532-46.

89

Cirurgia Bariátrica | Indicações, Contraindicações e Técnicas Cirúrgicas

Indicações

As indicações para cirurgia bariátrica são:

- Índice de massa corporal (IMC) ≥ 40 kg/m^2 ou ≥ 35 kg/m^2 associado a comorbidade agravadas pela obesidade
- Intratabilidade clínica (tentativa de tratamento clínico por 2 anos sem sucesso).

Atualmente, a International Diabetes Federation (IDF) incorporou como indicaçã de cirurgia bariátrica os pacientes diabéticos com obesidade grau 1 e controle glicêmico insuficiente, apesar da otimização do tratamento clínico. Assim, surgiu o termo “cirurgia metabólica” para denominar esse tipo de cirurgia, na qual a grande meta seria o controle glicêmico, e não a perda de peso.

Contraindicações

As contraindicações para cirurgia bariátrica são:

- Ausência de tentativa de tratamento clínico prévio
- Má adesão ao tratamento clínico
- Doença psiquiátrica ativa
- Alcoolismo ou uso de substâncias, pelo maior risco de evoluir no pós-operatório co síndrome de Wernicke-Korsakoff ou desnutrição
- Incapacidade para o autocuidado e ausência de estrutura familiar adequada
- Síndrome de Cushing ou outras causas secundárias tratáveis de obesidade

- Doenças graves de alta mortalidade a curto prazo
- Comorbidade grave ou descompensada que torne o risco cirúrgico inaceitável naque momento
- Idade inferior a 18 anos*
- Idade superior a 70 anos: não é uma contraindicação absoluta, mas deve ser avaliad risco e o benefício caso a caso, pois o risco de perda de massa óssea com osteoporose grave e fraturas é bem maior; além do risco maior de doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) pela menor contratilidade esofágica nessa idade, e maior risco de complicações pós-operatórias. A mortalidade da cirurgia bariátrica em idosos é de 3 a 4% (*versus* 0,2 a 0,7% em jovens) e as complicações são de 35% (*versus* 20% em jovens).

Técnicas cirúrgicas

Técnicas puramente restritivas

As técnicas puramente restritivas em geral são mais simples, menos invasivas, de menor risco, e atuam apenas restringindo o volume gástrico, mas sem grandes interferências na digestão ou na absorção dos alimentos. Portanto, funcionam melhor para pacientes com hábitos hiperfágicos, consumidores de grande volume de alimentos, e não tanto para pacientes beliscadores, que comem volumes pequenos várias vezes ao dia. Têm a vantagem de não necessitar de reposição vitamínica no pós-operatório, já que não interferem na absorção dos nutrientes. A efetividade em termos de perda de peso costuma ser bem menor do que as técnicas disabsortivas. Por isso, costumam ser indicadas como um tratamento temporário até o planejamento de uma cirurgia disabsortiva ou então para o caso de pacientes de alto risco cirúrgico, nos quais a realização de uma cirurgia disabsortiva teria uma morbimortalidade muito elevada.

Balão intragástrico

O balão intragástrico é indicado para pacientes com IMC > 27 kg/m² ou obesos. Como qualquer técnica restritiva, terá melhor resposta se o padrão alimentar for hiperfágico. Atualmente, costuma ser uma técnica utilizada como ponte para pacientes com obesidade mórbida, superobesos ou com risco cirúrgico muito elevado, para que eles

possam perder previamente uma parcela do excesso de peso com o balão e, com isso, reduzir seu risco cirúrgico para uma cirurgia mais efetiva, em outro momento. Isso porque vários estudos mostraram que o balão intragástrico é uma técnica efetiva no controle de peso a curto prazo, permitindo em média uma perda de peso de 45% do excesso de peso, mas que, na grande maioria das vezes, evolui com reganho posterior. O excesso de peso é geralmente calculado subtraindo-se o peso atual do paciente do peso que ele teria para um IMC de 25. Deve ser uma técnica temporária, com o objetivo de perda de peso como preparo para uma cirurgia de maior porte, com caráter definitivo. É aprovada para uso por, no máximo, 6 meses. Portanto, depois de 6 meses, o balão precisa ser retirado.

É uma técnica simples, de baixo risco, realizada por via endoscópica. Coloca-se uma prótese de silicone preenchida por 400 a 700 mℓ de água com 10% de azul de metileno dentro do estômago, restringindo o seu espaço interno.

Traz riscos como perfuração do balão ou sua migração com obstrução do trato gastrintestinal. Em caso de perfuração do balão, há saída de líquido azulado nas fezes, de modo que o paciente pode perceber essa complicação e procurar sua equipe médica. É muito comum o paciente se queixar de muitas náuseas no pós-operatório. Pode haver vômitos e sensação de empachamento pós-prandial.

O custo médio estimado para colocação do balão gástrico é de R$ 3.000,00, somado a cerca de R$1.000,00 pela realização da endoscopia digestiva alta (EDA). Depois de 6 meses, o balão precisa ser retirado.

Após o procedimento, o paciente observa por 2 a 3 dias com dieta líquida clara, depois adiciona progressivamente leite, iogurte e alimentos pastosos, até que em 15 dias são reintroduzidos os alimentos sólidos.

Banda gástrica ajustável

A Food and Drug Administration (FDA) aprovou a realização dessa técnica para obesos grau 1 (IMC > 30 kg/m²) com diabetes melito ou outras comorbidades associadas ao excesso de peso.

É indicada preferencialmente para pacientes com perfil alimentar hiperfágico, por ser um método puramente restritivo. Os resultados costumam ser ruins para pacientes com perfil beliscador e comedores de doces.

É um método de fácil colocação e reversão, por ser realizado por via laparoscópica, e portanto tem menor risco cirúrgico do que as cirurgias restritivas abertas, como a gastrectomia vertical e a gastroplastia a Maison, mas com um risco maior do que procedimentos endoscópicos, como o balão intragástrico. A mortalidade é praticamente nula. É capaz de promover perda de cerca de 45% do excesso de peso.

Tecnicamente, mede-se um volume de cerca de 20 a 30 mℓ do estômago, e após este volume coloca-se uma banda que restringe a passagem do alimento. Esta banda fica geralmente a uns 2 cm da cárdia e se comunica com um cateter preenchido por soro fisiológico, cuja extremidade se encontra em um dispositivo (portal da banda) inserido na musculatura abdominal do paciente, geralmente na região epigástrica ou no hipocôndrio esquerdo. O médico pode acrescentar ou retirar soro fisiológico do portal com uma agulha simples e sem necessidade de anestesia, de modo a apertar ou afrouxar mais a banda (Figura 89.1).

Após a cirurgia laparoscópica, o paciente tem alta para casa inicialmente com a banda desinsuflada. Após a colocação, é necessária a realização de uma radiografia de abdome para confirmar se a posição da banda está correta, pois ela deve estar a uma angulação de 45°, apontando para o ombro esquerdo, quando avaliada na radiografia de abdome posteroanterior do paciente. Então, em cada visita ambulatorial (entre 7 e 14 dias), insufla-se um mililitro de soro fisiológico na banda. Vai-se tateando, a cada consulta, sobre qual será o volume necessário para que o paciente fique bem, perdendo peso, mas sem refluxo exacerbado, vômitos e intolerância. Em cada marca de banda cabe uma quantidade diferente de volumes, mas em média é de cerca de 10 mℓ de capacidade máxima para preenchimento do sistema da banda.

Não é uma técnica temporária, como o balão, teoricamente o paciente pode até permanecer a vida toda com essa banda. Deve-se evitar a indicação desse procedimento nas seguintes situações: pacientes com antecedente de cirurgia na transição esofagogástrica, com hérnias de hiato muito grandes ou com hipertensão portal e varizes de esôfago.

Seu custo médio estimado é de R$ 6.000,00 (banda), somado ao custo da equipe médica e hospital.

Complicações

Deslizamento da banda. Acontece se os pontos de fixação da banda no estômago se soltarem e ela deslizar para frente, causando obstrução de algum ponto adiante. Pode levar ao quadro clínico de obstrução aguda do trato gastrintestinal, com náuseas, vômitos, dor abdominal, e eventualmente até provocar isquemia gástrica. É uma emergência cirúrgica, pois essa situação de isquemia pode levar à necrose, se não tratada a tempo. O diagnóstico é feito por radiografia de abdome, que identifica o mau posicionamento da banda, isto é, que ela está horizontalizada. A conduta baseia-se em desinsuflá-la, aliviando a possível isquemia e submetendo o paciente ao tratamento cirúrgico com retirada ou reposicionamento da banda, idealmente por videolaparoscopia.

Migração da banda/erosão. Caso a banda seja "fagocitada" pelo organismo e acabe sendo internalizada, entrando no estômago. Pode causar dor abdominal, sangramentos ou reganho de peso, pois o paciente deixa de ter seus efeitos restritivos. Às vezes, pode cursar com quadro de infecção de repetição do portal da banda. O diagnóstico é feito por EDA ou seriografia. Alguns cirurgiões fazem EDA anualmente nesses pacientes, para verificar se há algum grau de erosão em algum ponto da banda. O tratamento consiste na sua retirada por via endoscópica caso mais de 50% da banda esteja dentro do estômago, ou por cirurgia videolaparoscópica, acompanhada da retirada do cateter da região abdominal do paciente, caso a migração seja de menos de 50% da banda.

Exacerbação de DRGE. Por aumento da pressão do conteúdo dentro do lúmen gástrico. Deve-se orientar o paciente a reduzir o tamanho das porções e fracionar as refeições.

Gastrectomia vertical (sleeve)

A gastrectomia vertical (*sleeve*) é um método intermediário entre a banda gástrica e o *bypass* no que diz respeito à perda de peso, resolução de comorbidades e complicações cirúrgicas (Figura 89.2).

Geralmente, é realizada por via laparoscópica e tem duração de cerca de 1 h. Faz-se um corte vertical ao longo do estômago, paralelamente à pequena curvatura, de modo a retirar todo o fundo do estômago, região produtora de grelina e grande parte do corpo e do antro gástricos. Assim, o estômago fica com volume de 250 a 300 mℓ, isto é, bem

reduzido, visto que o seu volume normal é de cerca de 1.000 mℓ, e o novo estômago fica tunelizado, composto apenas por uma pequena parte do corpo e do antro, além do piloro, que é preservado. É uma técnica irreversível, pois o restante do estômago é ressecado, causando queda nos níveis de grelina. É uma técnica bem mais simples que as cirurgias disabsortivas, uma vez que não há necessidade de fazer anastomoses intracavitárias, mas apenas uma linha longa de grampeamento.

Figura 89.1 Banda gástrica ajustável laparoscópica.

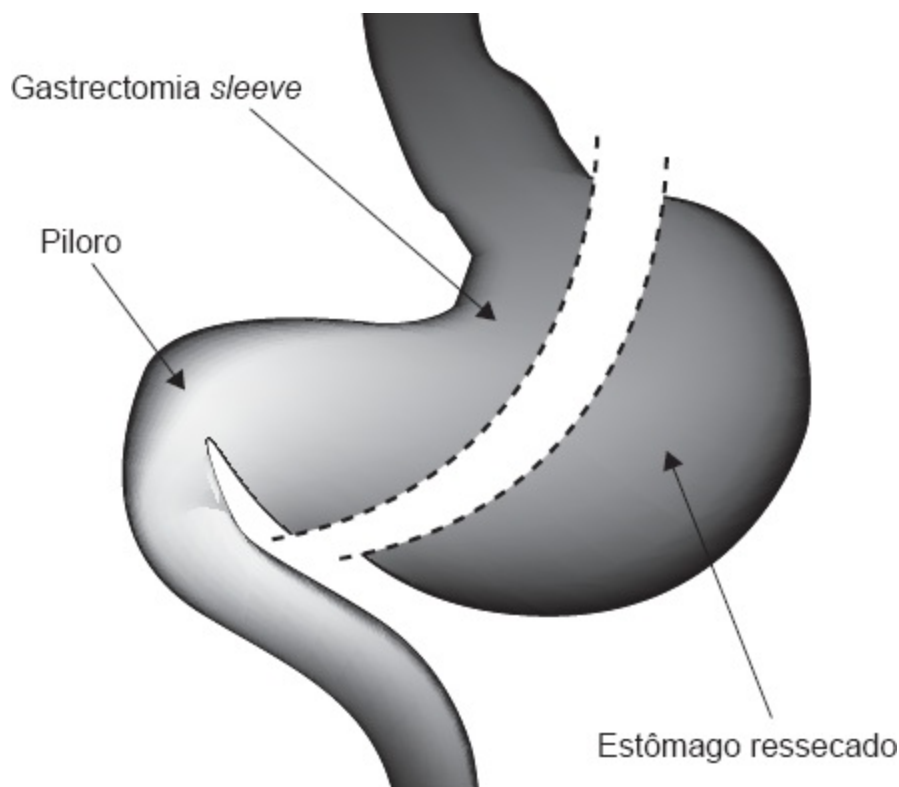



Figura 89.2 Gastrectomia vertical (*sleeve*).

Inicialmente foi pensada como uma primeira etapa cirúrgica para a cirurgia de *duodenal switch*, almejando uma perda de peso inicial para pacientes superobesos que seriam submetidos posteriormente à parte disabsortiva da técnica. No entanto, muitos pacientes obtiveram respostas muito boas apenas com a gastrectomia vertical, de modo que hoje muitas vezes esta cirurgia é feita sem a intenção de complementação, mas apenas com a intenção de manter um procedimento puramente restritivo. No entanto, em casos de falha, pode ser realizada a complementação com uma segunda etapa disabsortiva: a *duodenal switch* ou o *bypass* em Y de Roux.

A complicação mais temida da cirurgia de *sleeve* é a fístula na porção superior do estômago que, quando ocorre, geralmente é de difícil fechamento pela alta pressão. Há maior risco de ocorrer fístula nos casos em que a passagem gástrica é muito estreita ou quando há estenose. Algumas vezes, a estenose pode ser tratada com dilatação endoscópica, porém os casos mais graves acabam sendo submetidos à gastrectomia total com esofagojejunostomia, que apresenta alta morbimortalidade. Outras complicações possíveis são: náuseas, vômitos, dispepsia, refluxo gastresofágico e empachamento pós-prandial. Apesar de ser uma técnica puramente restritiva, pode

cursar com deficiência de vitamina B12 pela falta do fator intrínseco produzido pelas células parietais gástricas. Portanto, os pacientes precisam ser monitorados nutricionalmente com dosagem do nível sérico de vitamina B12.

Gastroplastia vertical em banda (gastroplastia a Maison)

A gastroplastia vertical em banda foi uma das primeiras técnicas de cirurgia bariátrica a ser utilizada, sendo a técnica de eleição no início da década de 1990. Atualmente praticamente não é mais utilizada.

Não há retirada de nenhuma parte do estômago, por isso é chamada de gastroplastia e não de gastrectomia. Grampeia-se o estômago verticalmente paralelamente à pequena curvatura, fazendo um pequeno túnel de 40 a 50 mℓ de volume (Figura 89.3). Após 4 cm desse túnel, coloca-se um anel com diâmetro de 1 cm. O alimento precisa então passar por esse túnel e por esse anel para chegar ao piloro. O fundo do estômago e a grande curvatura ficam desviados do trânsito, mas presentes anatomicamente, portanto a grelina não cai. O *pouch* de estômago que permanece é idêntico ao que é deixado na cirurgia de *bypass*. É uma cirurgia simples e rápida, com baixos índices de complicação e mortalidade quase nula. Pode causar náuseas, vômitos, empachamento pós-prandial e esofagite.

Não é tão eficaz para a perda de peso como as técnicas disabsortivas. Promove perda de aproximadamente 50% do excesso de peso, com tendência a certo reganho posterior, que pode ser justificado pelo fato do paciente aprender a ingerir alimentos líquidos hipercalóricos, ou por falhas técnicas, como deiscência da linha de grampeamento ou alargamento do orifício de passagem. Pode ser facilmente convertida em *bypass* se o resultado pós-operatório for insuficiente, uma vez que apenas seria necessário acrescentar a parte disabsortiva da técnica.

Técnicas malabsortivas

As técnicas malabsortivas são mais invasivas, cirurgias de maior porte, mas de efetividade muito maior do que as técnicas puramente restritivas para perda de peso. Causam disabsorção e, portanto, requerem um seguimento com reposição de vitaminas e minerais conforme a técnica utilizada. Hoje em dia são realizadas na maioria das vezes por via laparoscópica, que geralmente cursa com menos desconforto no pós-operatório, recuperação mais rápida e menor incidência de hérnias incisionais, embora

o custo hospitalar seja mais alto e exija equipe especializada.

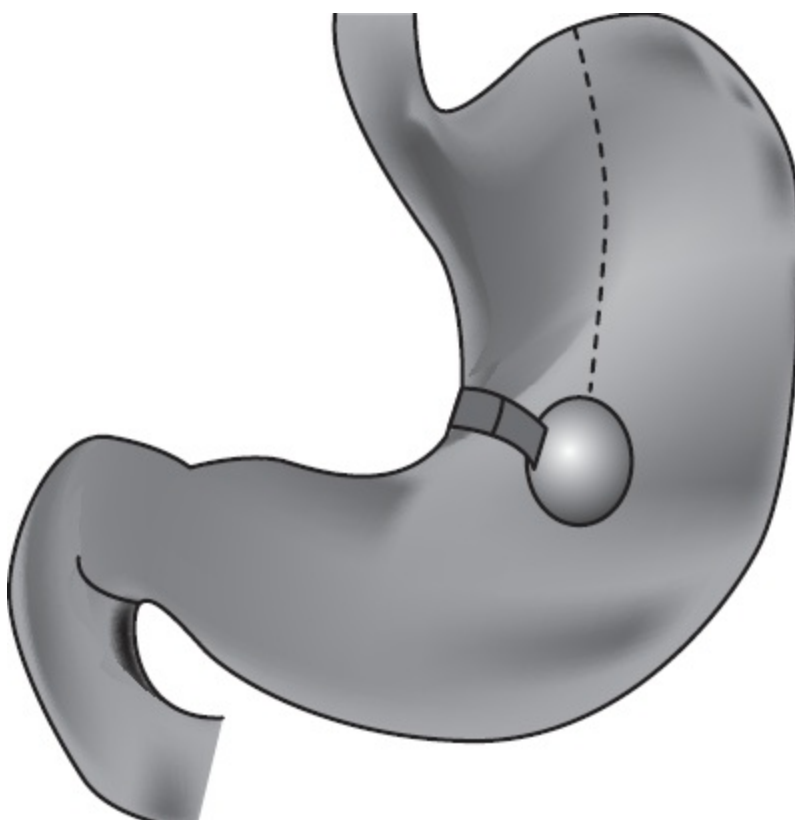



Figura 89.3 Gastroplastia vertical em banda.

Bypass em Y de Roux

O *bypass* em Y de Roux é a técnica de uso mais amplo atualmente (Figura 89.4). É de grande benefício não apenas na perda de peso, mas principalmente na parte metabólica, pois causa melhora do diabetes melito devido a mudanças hormonais como aumento de incretinas – peptídio semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) e peptídio YY (PYY), po exemplo. Há também a hipótese de que parece haver a redução de substâncias anti-incretínicas produzidas no duodeno. Na realidade, até o momento essas anti-incretinas nunca foram identificadas, mas se percebeu que cirurgias que excluem o duodeno do trânsito alimentar conseguem causar um aumento muito maior das incretinas do que aquelas que mantêm o duodeno. Por isso, existe essa hipótese de que o duodeno talvez secrete hormônios anti-incretínicos que, no entanto, ainda não foram identificados.

Pacientes submetidos a cirurgias bariátricas com componente disabsortivo apresentam uma melhora do diabetes melito mais expressiva que pacientes que perdem

exatamente o mesmo peso, mas de maneira não cirúrgica. A explicação para isto baseia-se no aumento das incretinas e na redução das anti-incretinas após esse tipo de cirurgia.

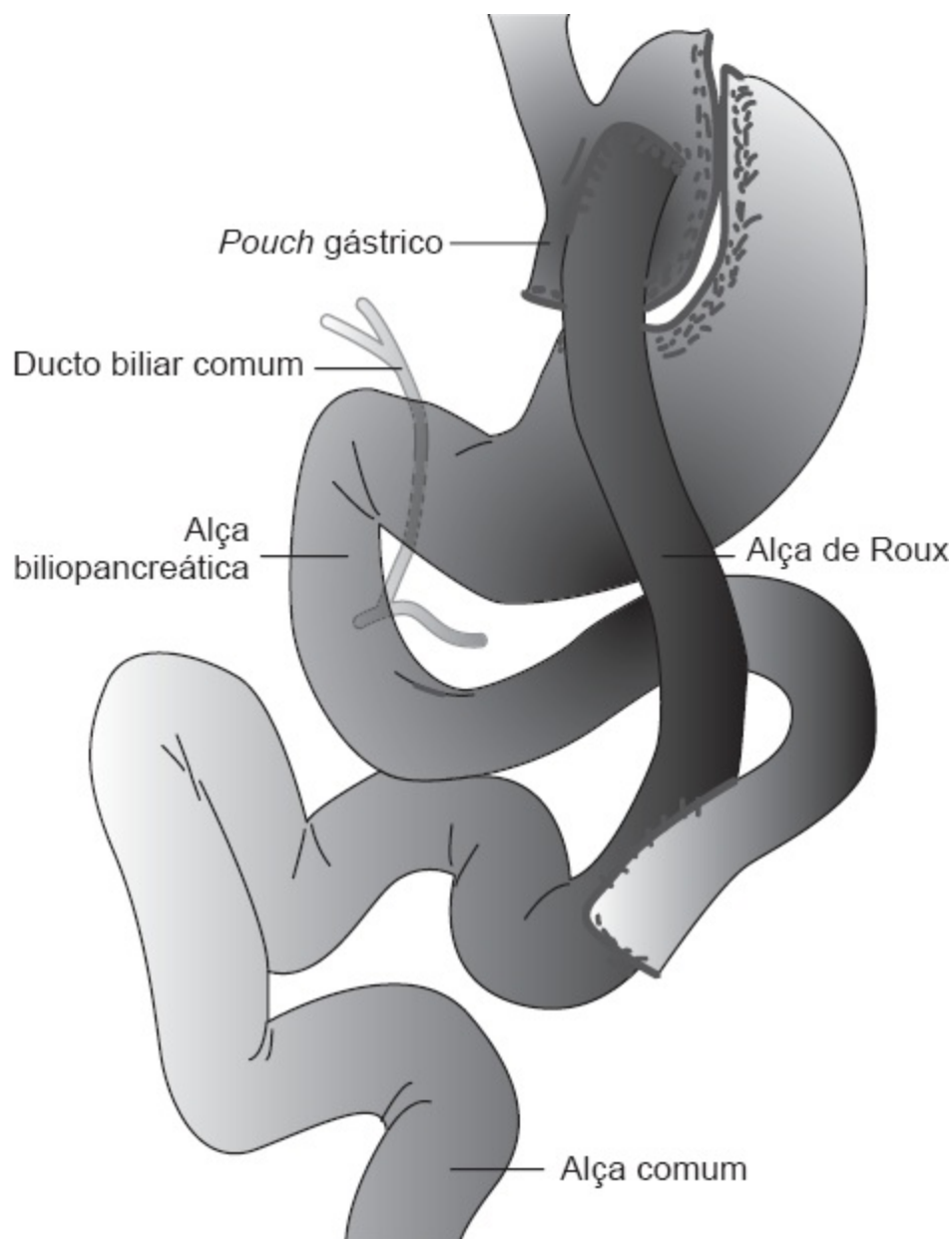



Figura 89.4 Cirurgia de *bypass* em Y de Roux.

Portanto, o *bypass* é geralmente a opção de escolha para pacientes diabéticos que serão submetidos à cirurgia bariátrica. Além disso, é uma boa escolha para pacientes beliscadores e comedores de doces, uma vez que a chegada de açúcar ao jejuno repentinamente pode causar síndrome de *dumping* precoce (taquicardia, sudorese,

hipotensão, pela grande transferência de líquido do intravascular para dentro do lúmen intestinal promovido pelo efeito osmótico do açúcar caindo diretamente dentro do jejuno), e esta sintomatologia geralmente faz com que o paciente reduza muito o hábito de beliscar doces.

Técnica

Faz-se uma gastroplastia semelhante à gastroplastia a Maison, grampeando verticalmente o estômago e deixando apenas um túnel de cerca de 40 a 50 mℓ para a passagem do alimento. Pode ou não ser colocado o anel no final deste túnel de estômago. Quando o anel é colocado, essa cirurgia passa a ser chamada de cirurgia de Fobi-Capella. Porém, na maioria das situações atualmente esse anel não é mais colocado, pois se percebeu que, apesar de aumentar um pouco a perda de peso, também aumenta muito o risco de complicações, como o deslizamento e a migração do anel, confere maior intolerância a carnes e fibras e tem a mesma porcentagem de resolução das comorbidades associadas à obesidade. Portanto, quando o anel não é colocado, a cirurgia é chamada apenas de *bypass* (e não de Fobi-Capella). O fundo do estômago é desviado do trânsito, mas continua presente anatomicamente na barriga, por isso não ocorre queda tão acentuada da grelina, como ocorre na gastrectomia vertical (*sleeve*).

Em seguida, é feito um corte no final desse *túnel gástrico de 40 a 50 mℓ* e uma anastomose diretamente no jejuno, fazendo uma anastomose término-lateral. Dessa maneira, ocorre um desvio de grande parte do estômago, juntamente com o piloro, os 25 cm de duodeno (e portanto a região da chegada das enzimas pancreáticas e bile) e 50 cm do jejuno, que ficam todos fora do trânsito, sem contato com o alimento. Permanece uma alça exclusa de cerca de 70 a 75 cm (25 cm de duodeno e 50 cm de jejuno), que é chamada de alça biliodigestiva (ou biliopancreática).

O alimento ingerido, portanto, passará primeiramente pela pequena câmara gástrica, depois transitará por um comprimento de cerca de 100 cm de jejuno na ausência de qualquer secreção digestiva (esta é a *alça digestiva, ou alça alimentar, que mede cerca de 100 cm na cirurgia de bypass*). Depois desses 100 cm, ocorre uma anastomose entre o jejuno e a alça que foi exclusa (alça biliodigestiva). Após esta anastomose, inicia-se então a *alça comum*, por onde passam juntos o alimento e as enzimas biliodigestivas, que na cirurgia de *bypass* mede *cerca de 5 a 6 m*. Quanto maiores as alças digestiva e biliopancreática e menor a alça comum, mais disabsorção

de micro e macronutrientes, principalmente gordura, ocorrerá.

A função da alça alimentar é prover um intervalo para que a bile e as enzimas pancreáticas não sejam despejadas diretamente sobre a anastomose gástrica, pois casos assim realizados no passado complicaram com altas taxas de refluxo biliopancreático, gastrite e esofagite de difícil controle. Dessa maneira, deixam-se atualmente cerca de 100 cm de folga para fazer a anastomose da alça biliopancreática bem longe da anastomose gastrojejunal e não se correr o risco de ocorrência desse tipo de complicação.

Está descrita a seguir uma comparação das medidas anatômicas de um indivíduo saudável e um indivíduo submetido à cirurgia de *bypass* (Tabela 89.1).

A mortalidade dessa cirurgia varia de 0,5 a 1% na atualidade. Dados sobre a eficácia da técnica revelam uma perda de peso média de 35 a 40% (65 a 80% do excesso de peso), que ocorre de maneira mais rápida nos primeiros meses, mantém-se mais lenta, chegando ao nadir do peso por volta de 2 a 3 anos de pós-operatório, com reganho posterior de até 15% do peso perdido entre 3 e 5 anos de pós-operatório. Cerca de 9% dos pacientes operados voltam completamente ao seu peso no pós-operatório, caso não consigam obter uma reeducação alimentar. A complicação mais comum da cirurgia de *bypass* é o *dumping* precoce. Também podem ocorrer: fístulas (2%), trombose venosa profunda (1 a 2%), infecções respiratórias (5 a 7%), infecções de ferida operatória (2 a 5%), úlcera péptica (2,5%), colelitíase (5 a 20%) e hérnia incisional (6%), principalmente se a técnica é feita por via aberta e suboclusão intestinal (4%). Diferentemente das cirurgias puramente restritivas, aqui é necessário fazer reposição de vitaminas e minerais, principalmente pela exclusão do duodeno, que é o principal local de absorção de ferro, cálcio e vitaminas A e do complexo B. Apesar de a vitamina B12 ser absorvida no íleo, ela precisa do fator intrínseco produzido no fundo gástrico para sua absorção, por isso sua deficiência também é muito comum no pós-operatório e sua reposição também deve ser contemplada juntamente com a reposição do ferro, cálcio, vitamina D e polivitamínicos. Apesar da necessidade de suplementação, a anemia, as hipovitaminoses e a desnutrição proteica no pós-operatório da cirurgia de *bypass* são de muito mais fácil manejo do que nas cirurgias mais disabsortivas, como as derivações biliopancreáticas.

Tabela 89.1 Medidas anatômicas de indivíduo saudável e de indivíduo submetido à cirurgia de bypass.

Órgão	Indivíduo saudável	Indivíduo após *bypass*
Estômago	1.000 mℓ	40 a 50 mℓ
Duodeno	25 cm	Desviado do trânsito
Jejuno	2,5 m	Alça alimentar: 100 cm Alça biliodigestiva: 70 cm Alça comum: 100 cm
Íleo	4,5 m	4,5 m (fazendo parte da alça comum)
Cólon	1,5 a 2 m	1,5 a 2 m

Derivações biliopancreáticas

As derivações biliopancreáticas são cirurgias muito disabsortivas, que podem cursar com desidratação, desnutrição, deficiências vitamínicas e perda óssea, entre outras complicações metabólico-nutricionais no pós-operatório, por isso são pouco utilizadas atualmente. A parte restritiva da cirurgia não é tão agressiva, de modo que o *pouch* gástrico fica com um volume de cerca de 200 a 500 mℓ. No entanto, o componente disabsortivo é muito maior, pois a alça comum se restringe a cerca de 0,5 a 1 m (em comparação aos 5 a 6 m no caso da cirurgia de *bypass*). Além de a disabsorção ser muito maior, essas técnicas causam grande esteatorreia, diarreia, fezes malcheirosas no pós-operatório e flatulência. O incremento do GLP-1 e PYY são também muito maiores do que no *bypass*, de modo que o emagrecimento é muito acentuado (cerca de 70% do excesso de peso é perdido), bem como a taxa de manutenção do emagrecimento e a taxa de cura do diabetes melito. São as técnicas com maior taxa de cura do diabetes, mas o risco cirúrgico, de desnutrição e desidratação e os efeitos colaterais, além das complicações pós-operatórias, fazem com que atualmente as derivações biliopancreáticas sejam pouco indicadas.

Cirurgia de Scopinaro

A cirurgia de Scopinaro é realizada por meio de *gastrectomia horizontal*, com retirada

do antro e do piloro, deixando um reservatório gástrico de cerca de 250 mℓ e mantendo o fundo gástrico produtor de grelina. Faz-se uma *anastomose direta da boca gástrica nos últimos 200 cm do íleo*, excluindo da alça comum, portanto, todo o antro, piloro, duodeno, jejuno e grande parte do íleo (Figura 89.5).

Já a anastomose da alça biliodigestiva é feita apenas no final do íleo, de modo que a *alça comum é de apenas 50 cm*, diferentemente do *bypass*, em que a alça comum é de 5 a 6 m. Por fim, a alça alimentar é de apenas 200 cm. Portanto:

- Alça alimentar: 200 cm de íleo
- Alça biliodigestiva: antro, piloro, duodeno, jejuno e maior parte do íleo
- Alça comum: 50 cm de íleo.

A cirurgia de Scopinaro causa a maior perda de peso, cerca de 50% do peso absoluto, mas cursa com alta incidência de desnutrição proteico-energética e deficiência de vitaminas e minerais.

Duodenal switch

Na técnica *duodenal switch* realiza-se uma gastrectomia vertical com preservação do piloro, mantêm-se alguns centímetros de duodeno para otimizar a absorção de cálcio e ferro, e então é feita a anastomose entre o duodeno e os 250 cm finais do íleo (Figura 89.6). A alça biliopancreática é anastomosada nos últimos 75 a 100 cm do íleo. Aqui, a alça alimentar é de 250 cm, mas a alça comum é de 75 a 100 cm. Ou seja, é um pouco menos disabsortiva e menos agressiva que a técnica de Scopinaro (Figura 89.5). Portanto:

- Alça alimentar: estômago e parte do duodeno e do íleo (250 cm).
- Alça biliodigestiva: parte do duodeno, do jejuno e do íleo
- Alça comum: 75 a 100 cm de íleo.

Bypass jejunoileal

O *bypass* jejunoileal foi uma das primeiras técnicas utilizadas, muito antiga. Fazia-se uma anastomose após cerca de 35 cm de jejuno diretamente nos últimos 10 cm do íleo. Ou seja, a alça comum ficava extremamente pequena, e ocorria um quadro de disabsorção muito grave, com grande desnutrição e altíssimo índice de nefrolitíase por

hiperoxalúria. Por este motivo, essa técnica não é mais utilizada atualmente.

Cirurgias metabólicas

As cirurgias metabólicas visam a cura do diabetes melito tipo 2 e acarretam como consequência da cirurgia uma perda significativa de peso, mas que não é o objetivo principal da cirurgia. Esse conceito de cirurgia metabólica surgiu quando se percebeu que muitos pacientes submetidos a cirurgias bariátricas apresentavam melhora importante e até cura do diabetes já nos primeiros dias após a cirurgia, mesmo antes que a perda de peso acontecesse, principalmente nos casos de cirurgias com componente disabsortivo, como *bypass* em Y de Roux ou derivações biliodigestivas, nas quais a cura do diabetes melito tipo 2 chega a 80 e 100%, respectivamente. Portanto, passou-se a considerar alguns tipos de técnicas cirúrgicas que tivessem como objetivos primários o aumento da produção de hormônios incretínicos e a redução da produção de hormônios anti-incretínicos, a fim de promover melhora ou cura do diabetes.

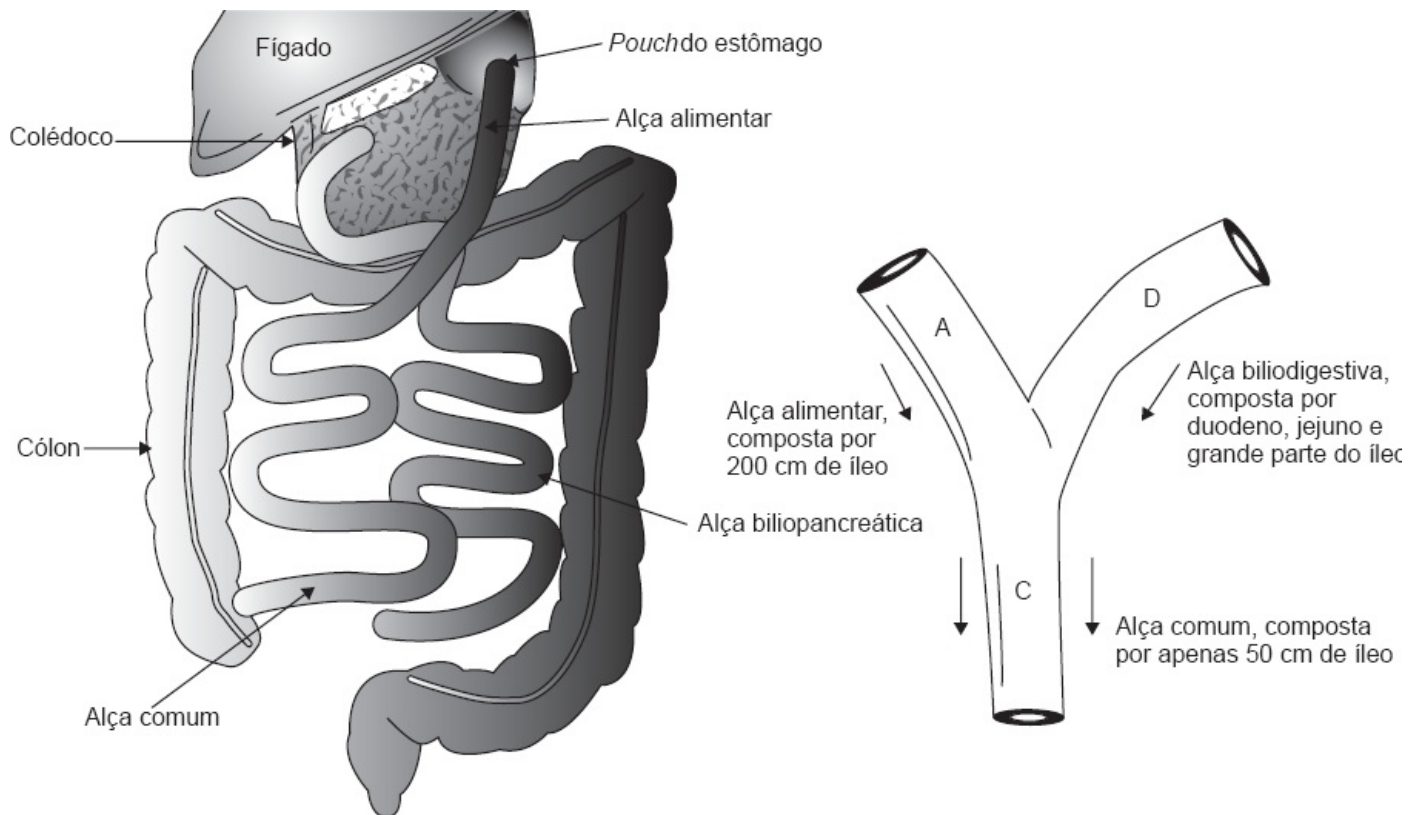



Figura 89.5 Cirurgia de Scopinaro.

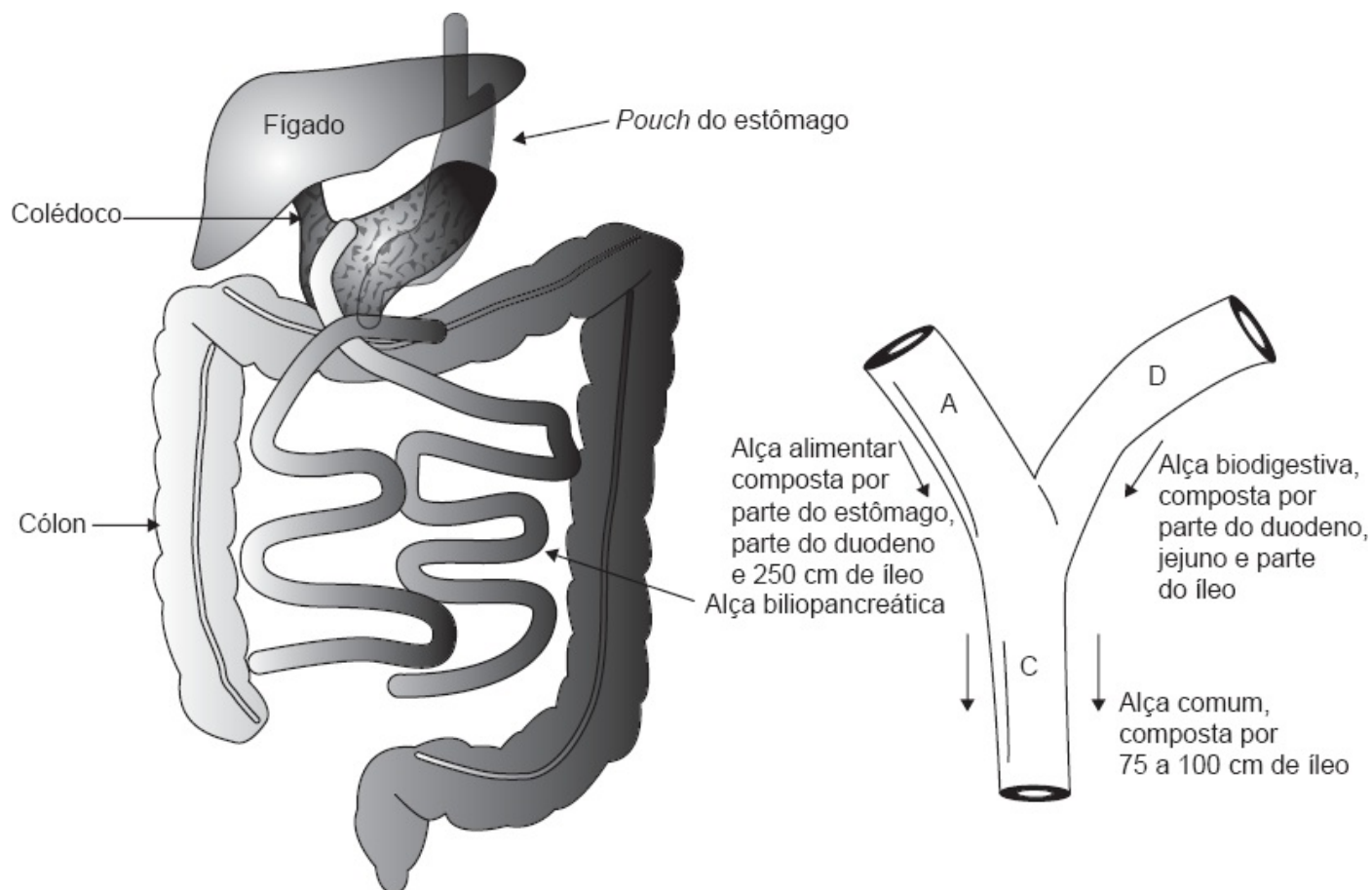



Figura 89.6 *Duodenal switch.*

Para tanto, faz-se necessária uma avaliação inicial do paciente para garantir que ainda há reserva de secreção de insulina pelo pâncreas, como níveis séricos basais ou estimulados de peptídio C adequados, maiores que 1 ng/mℓ. O paciente ideal para ser submetido a uma cirurgia metabólica seria, portanto, idealmente aquele com menos de 60 anos, com IMC > 30 kg/m², portador de diabetes melito tipo 2 há menos de 5 anos, com peptídio C ainda dosável, sem autoimunidade pancreática, com um componente de resistência à insulina muito grande e sem contraindicações para esse tipo de procedimento cirúrgico.

Como consequência, as cirurgias metabólicas trazem também uma significativa perda de peso, com redução principalmente de gordura visceral, e, portanto, de várias outras comorbidades associadas ao excesso de gordura visceral, como melhora de hipertensão, dislipidemia, apneia do sono, asma, doenças ateroscleróticas etc. Para a grande maioria dos pacientes é possível suspender o uso de insulina no momento da alta hospitalar ou prescrever uma dose muito menor de medicação para o controle

glicêmico. A médio prazo, intensifica-se o emagrecimento, e com ele ocorre queda adicional da resistência insulínica, de modo que a chance de cura do diabetes se torna ainda maior.

Estudos mostraram que existe uma duplicação na capacidade de secreção insulínica pela célula beta diante do mesmo valor de glicemia elevada, se comparado o mesmo paciente no pré e no pós-operatório de uma cirurgia bariátrica. A capacidade secretiva da célula beta no pré-operatório é um fator preditivo de cura do diabetes no pós-operatório, isto é, em pacientes com valores de peptídio C muito baixo no pré-operatório provavelmente não ocorrerá normalização do controle glicêmico.

São mecanismos pelos quais as cirurgias metabólicas ajudam a curar o diabetes melito tipo 2:

- Restrição calórica imposta no pós-operatório: funcionando como uma dieta de muitc baixa caloria (VLCD), pois a ingestão calórica cai tanto que a insulinemia ca: também. Ocorre redução da resistência insulínica, aumento da lipólise e da oxidação de gorduras e açúcares
- Aumento dos hormônios incretínicos, como GLP-1 e PYY, por meio do desvio dc trânsito alimentar, de modo que os alimentos ingeridos atinjam mais rapidamente o íleo distal, onde essas incretinas são produzidas e secretadas na corrente sanguínea
- Redução dos hormônios anti-incretínicos produzidos pelo duodeno: hipótese ainda n confirmada, já que esses hormônios nunca foram identificados até o momento
- Redução da grelina, uma vez que cirurgias com componente restritivo que retiram o fundo gástrico cursam com redução desse hormônio, que é produzido pelo estômago e induz a fome e maior ingestão alimentar
- Perda de peso, pois toda perda de peso induz a menor resistência insulínica e a men ambiente inflamatório sistêmico, que pode estar contribuindo para o aumento da resistência insulínica e para um maior déficit na secreção pancreática endócrina
- Diminuição da gordura visceral, seja por meio do emagrecimento que se segue à cirurgia, ou pela omentectomia realizada em algumas técnicas. A redução da gordura visceral causa redução da produção de citocinas inflamatórias e aumento da produção de adipocinas anti-inflamatórias, como a adiponectina, de modo a melhorar a sensibilidade à insulina e, desse modo, levar a importante melhora ou até à cura do diabetes melito tipo 2.

A seguir estão descritos alguns exemplos de cirurgias metabólicas.

Interposição ileal

A interposição ileal (cirurgia do Dr. Áureo Ludovico, de Goiânia) consiste tecnicamente em uma gastrectomia vertical associada à interposição de uma alça de 150 a 170 cm de íleo dentro do jejuno proximal, em uma distância de 20 a 50 cm do piloro. Ou seja, não há componente disabsortivo nessa cirurgia. Não reduz o tamanho do intestino, mas torna o íleo mais proximal. Portanto, há um componente restritivo e um componente metabólico, uma vez que o alimento chegará rapidamente ao íleo distal, de modo que há grande incremento de GLP-1 e PYY no pós-operatório, sendo esta a principal causa de cura do diabetes melito nessa cirurgia.

São critérios de inclusão para esse tipo de cirurgia: pelo menos 3 anos de diabetes melito tipo 2, com hemoglobina glicada elevada (mau controle) e no mínimo 1 ano de tratamento clínico, valores de peptídio C dosáveis (> 1 ng/mℓ) e anti-GAD (ácido glutâmico descarboxilase) e anti-IA2 (anticorpo antitorosina fosfatase) negativos. Deve-se excluir diabetes tipo MODY como etiologia do diabetes melito. No pós-operatório pode haver piora de DRGE, devido ao componente restritivo da técnica.

Com essa técnica, observam-se os seguintes resultados: remissão do diabetes em 60% dos pacientes em 2 anos. Manutenção do bom controle glicêmico a longo prazo. Melhora de outros fatores de risco, como hipertensão, dislipidemia, microalbuminúria e perda de peso. Apresenta taxa em torno de 6% de complicações, como insuficiência renal aguda, tromboembolismo venoso e cerca de 0,4% de mortalidade perioperatória. Ocorre perda de peso maior nos indivíduos mais obesos. A maioria dos pacientes fica com IMC entre 23 e 28 no pós-operatório.

Alguns dos maiores fatores preditivos de cura do diabetes no pós-operatório são: resistência à insulina mais acentuada, peptídio C dosável, peso maior no pré-operatório, diabetes de início recente e a não necessidade de insulinoterapia. Não se sabe ainda se uma resposta ineficaz ao tratamento com análogos de GLP-1 deve ser ou não um fator preditivo de má resposta após a cirurgia de transposição ileal, porque os níveis de GLP-1 aumentam muito mais após a cirurgia do que com o tratamento clínico.

Essa cirurgia encontra-se atualmente suspensa pelo Conselho Federal de Medicina (CFM) por problemas burocráticos.

Cirurgia de Santoro

Na cirurgia de Santoro realiza-se gastrectomia vertical associada à ligação do jejuno diretamente no estômago, mas também é preservada a saída gástrica via piloro e duodeno. O estômago fica com duas saídas: duodeno e jejuno. Em seguida, mais adiante, é realizada uma anastomose entre as duas saídas. São duas anastomoses: uma comunica o jejuno com o estômago e a outra comunica a outra parte do jejuno com o final do íleo.

Bipartição do trânsito gastrintestinal

A bipartição do trânsito gastrintestinal traz o íleo diretamente ao estômago, que fica com duas saídas: duodeno e íleo. Mais à frente, é feita uma anastomose entre o jejuno e o íleo, reunindo os segmentos novamente. Faz com que o alimento venha preferencialmente pela saída do íleo, de modo a aumentar a secreção dos hormônios incretínicos e, assim, melhora muito o diabetes melito tipo 2.

Cirurgia de Cohen

Na cirurgia de Cohen realiza-se a gastrectomia vertical, com manutenção do piloro, derivação do duodeno e parte do jejuno (alça biliodigestiva de 100 cm), deixando 150 cm de alça alimentar. É uma gastrectomia vertical com derivação duodenojejunal.

Outras técnicas de bypass em Y de Roux

Pode-se realizar diversas maneiras de *bypass* com alças alimentares, alças biliopancreáticas e alças comuns de tamanhos variáveis, conforme o autor da técnica.

Sugestões de leitura

Gracia JA, Martínez M, Elia M, Aguilella V, Royo P et al. Obesity surgery results depending on technique perfome long-term outcome. Obes Surg. 2009;19(4)432-8.

Lim RB. Bariatric operations for management of obesity: indications and preoperative preparation. Up to Date.

Lim RB. Bariatric surgical operations for the management of severe obesity: descriptions. Up to Date.

Melmed S. Obesity. In: Melmed SK, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Williams textbook of endocrinolo 12.ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2011.

Rubino F, Forgione A et al. The mechanism of diabetes control after gastrintestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. Ann Surg. 2006; 244(5):741-9.

* Deve-se ressaltar que a resolução do Conselho Federal de Medicina – CFM nº 1766/05, de 2005, define que podem ser operados pacientes maiores que 18 anos, e que idosos e jovens entre 16 e 18 anos só podem ser operados mediante precauções especiais e avaliação de custo-benefício. No final de 2012, o Sistema Único Saúde (SUS passou a liberar a cirurgia bariátrica para uma idade mínima de 16 anos em vez de 18, que era a idade mínima anteriormente. No entanto, a experiência mostra que jovens menores de 18 anos e idosos com mais de 65 anos, quando cuidadosamente selecionados e operados em centros apropriados, com equipe experiente e seguimento adequado, geralmente evoluem com boa resposta, baixa morbimortalidade e melhora importante das comorbidades e da qualidade de vida. Alguns centros de cirurgia bariátrica estabelecem um *cut off* empírico de até 65 a 70 anos, haja visto que se sabe que o aumento da idade é um fator de risco adicional para complicações pós-cirúrgicas, mas dever-se-ia avaliar o quadro clínico e as comorbidades de cada paciente individualmente, mais do que colocar um limite empírico de idade para a realização da cirurgia.

90

Cirurgia Bariátrica | Pré e Pós-operatório

Avaliação pré-operatória

Avaliação clínica

Deve-se avaliar o histórico e as causas da obesidade, os tratamentos prévios, a adesão aos tratamentos e às mudanças de estilo de vida (MEV) orientadas, fatores desencadeantes, hábitos alimentares (para ajudar a escolher a melhor técnica cirúrgica), comorbidades associadas, real indicação da cirurgia e presença de alguma contraindicação. São avaliadas também as medidas antropométricas, como peso, altura, medidas da circunferência abdominal e da relação cintura-quadril, pregas cutâneas e bioimpedância, se possível, pois também serão reavaliadas ao longo do seguimento dos pacientes. Todos os pacientes devem ser submetidos a uma avaliação nutricional e psicossocial.

Avaliação laboratorial

- Hemograma completo
- Perfil de ferro
- Lipidograma
- Função renal e eletrólitos, incluindo o perfil de cálcio
- Enzimas hepáticas
- Glicemia, hemoglobina glicada, insulina, índice HOMA (do inglês,*Homeostatic Model Assesment*)
- Ácido úrico: considerar tratamento profilático com alopurinol em pacientes com antecedente de gota e hiperuricemia importante, uma vez que a perda rápida de peso que ocorre no pós-operatório é um fator de risco para exacerbação temporária da hiperuricemia

- Proteínas totais e frações
- Paratormônio (PTH) e vitamina D
- Ácido fólico, vitamina B12 (opcional: homocisteína e ácido metilmalônico, que mostram com maior sensibilidade a deficiência dessas vitaminas), vitamina D, que deve ser sempre solicitada, e coagulograma, que se mostra alterado em casos de deficiência de vitamina K
- Opcional: tiamina (vitamina B1), zinco e vitaminas A e E
- Gonadotrofina coriônica humana, subunidade beta (beta-hCG), se a mulher estiver em idade fértil
- Tipagem sanguínea
- Hormônio tireoestimulante (TSH), se houver suspeita de hipotireoidismo
- *Screening* para síndrome de Cushing, se houver suspeita de hipercortisolismo (cortisol pós 1 mg de dexametasona, cortisol salivar à meia-noite, cortisol urinário de 24 h)
- Androgênios, se houver suspeita de síndrome do ovário policístico – SOP [testosterona total e livre, androstenediona, sulfato de de-hidroepiandrosterona (s-DHEA)]
- Gasometria arterial, se houver pneumopatia.

Deve-se começar a tratar as deficiências vitamínicas e de minerais ainda no pré-operatório, se confirmadas. Além disso, otimizar o controle glicêmico e de todas as outras comorbidades (hipertensão, hipercolesterolemia, hiperuricemia etc.)

■ Avaliação radiológica

- Eletrocardiograma (ECG) e radiografia de tórax para todos os pacientes
- Endoscopia digestiva alta (EDA) para avaliar a anatomia do estômago e para *screening* de *H. pylori*, que deve ser sempre tratado, se positivo, uma vez que sua presença aumenta o risco de carcinoma de estômago, que, por sua vez, é dificilmente diagnosticado e tratado em pacientes submetidos à derivação gástrica para perda de peso. Recomenda-se fazer a EDA sempre em pacientes em áreas de maior prevalência da infecção por *H. pylori*. No Brasil, portanto, recomenda-se sempre investigar
- Ecocardiograma apenas se houver suspeita de cardiopatia ou de hipertensão pulmonar. Deve ser solicitado, se houver dispneia de origem não esclarecida ou história

documentada de insuficiência cardíaca congestiva (ICC), mas com piora recente da classe funcional ainda não investigada

- Teste ergométrico apenas se o paciente tiver sintomatologia cardíaca ao esforço, par melhor avaliação de doença arterial coronariana (DAC)
- Cintilografia miocárdica ou *ecostress* apenas se o paciente mostrar baixa capacidade física, de < 4 METS (equivalentes metabólicos), não conseguir realizar teste ergométrico e tiver pelo menos um fator de risco cardiovascular. Esta investigação deve ser realizada apenas caso o paciente esteja em programação para ser submetido à cirurgia bariátrica não endoscópica (ou seja, classificada como cirurgia de médio risco)
- Espirometria apenas se houver quadro clínico compatível com pneumopatia. Neste caso, solicitar também gasometria arterial
- Polissonografia, se o *screening* para síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) for positivo (escala de Epworth > 10 pontos ou circunferência cervical ajustada > 43). Para mais detalhes, ver o Capítulo 78, sobre obesidade e suas comorbidades
- *Doppler* venoso de membros inferiores, se houver antecedente de *cor pulmonale* ou tromboembolismo venoso (TEV)
- Ultrassonografia (USG) de abdome se houver sintomas compatíveis com colecistopa ou alterações de enzimas hepáticas sugestivas de esteato-hepatite. Neste caso, também devem ser solicitadas sorologias para hepatites virais. Não deve ser indicado de rotina para todos os pacientes. Deve-se considerar tratamento com ácido ursodesoxicólico em pacientes com colecistopatia que não serão submetidos à colecistectomia, uma vez que a rápida perda de peso que ocorre após a cirurgia é um fator de risco para exacerbação da doença biliar calculosa
- Ainda não há um consenso sobre se deve ou não ser realizada uma densitometria óss basal do paciente no pré-operatório.

Avaliação do risco cirúrgico

A avaliação do risco cirúrgico do paciente pode aumentar se:

- Sexo masculino
- Idade > 45 anos
- IMC extremo > 50 kg/m^2

- Comorbidades importantes: SAOS, ICC, antecedente cardiovascular o cerebrovascular, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes melito, insuficiência renal crônica (IRC), hipertensão portal com varizes gástricas e antecedente de tromboembolismo venoso
- Capacidade física muito limitada
- Tabagismo, que pode prejudicar a cicatrização, aumenta o risco de úlcera anastomótica e piora a saúde em geral
- Manipulação cirúrgica prévia do abdome
- Tipo de cirurgia proposta.

Avaliação cardiovascular

Os dados para avaliação cardiovascular descritos a seguir têm como base o algoritmo da American Heart Association (AHA) de 2007 de risco cardíaco em cirurgias não cardíacas. Deve-se excluir condições cardiovasculares proibitivas que tornem inaceitável a realização de uma cirurgia eletiva. São elas: angina instável ou em crescendo, infarto agudo do miocárdio (IAM) nos últimos 6 meses, ICC classe funcional IV ou III piorando para IV, bloqueios atrioventriculares de grau III ou II Mobitz II, bradicardias sintomáticas, taquiarritmias ventriculares, taquicardias supraventriculares com frequência cardíaca não controlada > 100 bpm, estenose aórtica grave (com gradiente > 40 mmHg, ou área < 1 cm^2 ou sintomática) e estenose mitral grave, com dispneia progressiva aos esforços, pré-síncope aos esforços ou ICC.

Deve-se considerar qual é o risco da cirurgia proposta. Os procedimentos endoscópicos são de baixo risco, com < 1% de mortalidade (balão intragástrico), e podem ser realizados normalmente, sem nenhum exame ou preparo adicional. Os procedimentos por laparoscopia ou laparotomia são de médio risco, com 1 a 5% de mortalidade. Para esse tipo de paciente, deve-se considerar a capacidade funcional do paciente: ruim (< 4 METS), boa (4 a 7 METS – o paciente consegue subir escadas correr pequenas distâncias, andar a 6,4 km/h, fazer atividades recreativas como danças e esportes), ótima (> 7 METS – o paciente consegue fazer esportes mais extenuantes corridas mais intensas). Caso o paciente tenha capacidade funcional de > 4 METS sem sintomas cardíacos, não precisa de avaliação coronariana adicional, podendo ser encaminhado para a cirurgia, já que o exercício de 4 a 5 METS é equivalente ao

estresse fisiológico da maioria das cirurgias não cardíacas que requerem anestesia geral. Caso a capacidade seja < 4 METS ou haja sintomatologia cardíaca, será necessário complementar a avaliação com o estudo dos fatores de risco.

Avaliam-se os cinco fatores de risco de Lee: presença de ICC, por meio de dados da história clínica, exame físico ou radiografia de tórax; doença coronariana, a partir da história clínica ou presença de onda Q no ECG; doença cerebrovascular; IRC, com creatinina > 2 e diabetes melito.

Na ausência de fator de risco segundo o critério de Lee, deve-se encaminhar o paciente para a cirurgia. Se houver um ou mais fatores de risco, deve-se introduzir betabloqueador pelo menos 7 dias antes da cirurgia, titulando a dose com o objetivo de manter a frequência cardíaca < 65 bpm, e mantê-lo por pelo menos 30 dias no pós-operatório com a finalidade de redução do risco cardiovascular, além de considerar a realização de exames não invasivos para avaliação coronária, como teste ergométrico, cintilografia miocárdica ou ecostresse, caso este resultado implique em mudança de conduta pré-operatória.

Em pacientes com DAC conhecida, deve-se optar por tratamento agressivo para estabilização da DAC no pré-operatório. Esse tratamento pode ser apenas medicamentoso, com angioplastia ou cirúrgico, obedecendo as mesmas indicações que justificam o procedimento fora do contexto pré-operatório. No caso de pacientes que realizaram angioplastia com balão, o ideal seria aguardar no mínimo 14 dias para a realização de uma cirurgia eletiva. Se fizeram angioplastia com *stent* não farmacológico, o ideal seria esperar pelo menos 30 a 45 dias. Já no caso de angioplastia com *stent* farmacológico, o ideal seria adiar o procedimento eletivo por pelo menos 1 ano (tempo de uso do clopidogrel).

Em pacientes com fatores de risco para IAM, deve-se orientar no sentido de manter monitoramento eletrocardiográfico contínuo por pelo menos 24 h de pós-operatório.

Em relação aos valores de pressão arterial recomendados, sugerem-se como seguros valores < 160×90 mmHg para realização de procedimento cirúrgico.

Perda de peso pré-operatória

Estudos mostram que a perda de 5 a 15% de peso no pré-operatório é capaz de reduzir o tamanho do fígado gorduroso, facilitando a técnica cirúrgica, além de controlar

melhor as comorbidades do paciente no pré-operatório e, com isso, reduzir o risco cirúrgico do paciente. Portanto, a perda de peso pré-operatória deve ser sempre orientada.

Cessação do tabagismo

Orientação para cessação do tabagismo por pelo menos 6 semanas antes da cirurgia, para evitar a hipersecreção brônquica que ocorre nas 6 semanas seguintes à interrupção do tabagismo. Além disso, o tabagismo aumenta o risco de não cicatrização, de úlcera de boca anastomótica, além do risco cardiovascular geral do paciente.

Suspensão de cumarínicos

Orientação para suspensão de cumarínicos 5 dias antes (troca-se por clexane dose plena) e ácido acetilsalicílico (AAS) 7 dias antes da cirurgia, para evitar complicações hemorrágicas na cirurgia.

Risco de engravidar

Orientação às pacientes do sexo feminino quanto ao risco de engravidarem no pré ou nos 18 meses de pós-operatório. Os anticoncepcionais devem ser suspensos idealmente 1 mês antes da cirurgia, e nas pacientes menopausadas em terapia de reposição hormonal, seus hormônios devem ser suspensos 3 semanas antes, com vistas a reduzir o risco de TEV na cirurgia causado pelo hormônio. Entretanto, no pós-operatório de cirurgias disabsortivas as pacientes devem usar métodos preferencialmente não orais para anticoncepção, como preservativos ou dispositivo intrauterino (DIU), podendo fazer uso de anticoncepção hormonal parenteral (intramuscular) cerca de 1 mês após a cirurgia.

A gravidez nos primeiros 18 meses de pós-operatório, quando ocorre a maior taxa de perda de peso e o risco de carências nutricionais é muito grande, aumenta muito o risco de complicações maternas e fetais, e por isso deve ser evitada. Em caso de gestação, é necessário suplementar ácido fólico, cálcio, vitamina D, sulfato ferroso e polivitamínicos. Nos casos de restrição de crescimento intrauterino ou incapacidade de ganho de peso na gestação, sugere-se a introdução de suplementos alimentares hiperproteicos. Já nos casos de desnutrição grave e baixo peso fetal, mesmo com o uso de suplemento nutricional, pode ser indicada a nutrição enteral e até parenteral.

Consentimento informado sobre a cirurgia

Consentimento dizendo sobre os riscos, benefícios, tipo de cirurgia escolhida, experiência do cirurgião e do serviço com aquele tipo de cirurgia, necessidade e custo com exames e medicações necessárias no pós-operatório

Profilaxia quanto ao tromboembolismo venoso

Até o momento não há consenso sobre qual é a dose e o tempo mínimo de uso de anticoagulação profilática. No Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo (HC-FMUSP) administra-se enoxaparina 40 mg por via subcutânea 12 h antes da cirurgia, e depois se mantêm 40 mg por via subcutânea após 24 h de cirurgia 1 vez ao dia, por 7 a 14 dias, ou por tempo prolongado em casa, a depender do risco de TEV do paciente, por exemplo para pacientes que já tiveram antecedente de TEV.

Cuidados no pós-operatório

Os cuidados a serem instituídos no pós-operatório imediato são:

- Monitoramento eletrocardiográfico contínuo nas primeiras 24 h para pacientes de alto risco cardiovascular
- Profilaxia para TEV com compressão pneumática, deambulação precoce e heparina profilática depois de 24 h de cirurgia, por período variável, a depender do risco de TEV daquele paciente individual
- Fisioterapia respiratória, toalete brônquico, suporte com oxigenoterapia, se necessário, e pressão positiva contínua das vias respiratórias (CPAP), se a paciente tiver antecedente de SAOS. Existe muita controvérsia entre os cirurgiões, que receiam que o aparelho de CPAP cause ruptura dos pontos de sutura do estômago, e os clínicos, que conhecem o benefício clínico de CPAP para o paciente. Estudos atuais vêm demonstrando que o uso de CPAP no pós-operatório não aumenta o risco de complicações na anastomose digestiva, assim seu uso não deve ser contraindicado por esse motivo. Todo cuidado é pouco para evitar atelectasias, pneumonias, hipoxemia e acidose respiratória no pós-operatório desses pacientes
- Controle glicêmico e pressórico adequados. Em caso de taquicardia e instabilidade hemodinâmica, deve-se pensar em TEP e em fístula anastomótica, investigados com

tomografia computadorizada (TC) de tórax, protocolo para TEP e TC abdome ou deglutograma com contraste iodado para avaliação de fístula. Em casos de alta suspeita, eventualmente uma laparotomia exploradora será necessária

- Progressão de dieta conforme protocolo preestabelecido (veja em seguida o protoco seguido no HC-FMUSP)
- Deve-se manter hidratação adequada para evitar insuficiência renal aguda (IRA) pré renal (pelo menos 2 ℓ de líquidos por dia)
- Em caso de suspeita de rabdomiólise (pacientes com IMC > 50, cirurgias muito demoradas, dor muscular difusa e disfunção renal no pós-operatório), deve-se solicitar dosagem de creatinofosfoquinase (CPK), urina tipo 1 e função renal e instituir hidratação intravenosa. Deve-se sempre estar atento à colocação de coxins protetores sob os pontos de maior pressão do paciente para evitar esse tipo de complicação.

Orientação nutricional no pós-operatório

1 a 2 dias. Inicia-se dieta líquida clara, como chás claros com adoçante (chá de camomila, cidreira, erva-doce), água, água de coco, sucos bem diluídos ou outros repositores hidreletrolíticos diluídos 50% em água. Não se deve ofertar líquidos escuros, como chás escuros, café, ou qualquer outra bebida que contenha cafeína, pois são irritantes gástricos, bem como não se deve oferecer nenhum alimento ácido, que tenha gordura ou açúcar para evitar *dumping* precoce nesse momento. Deve-se beber, no mínimo, 2 ℓ de líquido por dia.

3 a 4 dias. É acrescentada alguma fonte proteica. É mantida a dieta líquida clara e se associa uma dieta líquida clara coada e sem resíduos, acrescentando-se derivados lácteos desnatados (ou leite de soja, se houver intolerância ao leite de vaca) para fornecer no mínimo 20 g proteínas ao dia, além de sopas e caldos salgados coados e sem resíduos.

5 a 9 dias. Fase de dieta líquida evoluída ou pastosa. Pode-se iniciar com iogurte desnatado, leite desnatado batido com frutas, sopas batidas e coadas, pudim *diet*, alimentos batidos, purês e frutas raspadas. Já se pode iniciar suplementação de polivitamínicos de apresentação preferencialmente líquida ou mastigável: sulfato ferroso, cálcio, vitaminas B12 e D. No caso de comprimidos, devem ser macerados e

dissolvidos nos líquidos ingeridos.

10 a 14 dias. Iniciam-se os alimentos sólidos macios, como pedaços de carne ou de frango bem pequenos, picados, desfiados e macios. Deve-se orientar o paciente a sempre iniciar a refeição com a proteína. Ele deve mastigar cerca de 20 vezes cada pedaço de carne antes de engolir, para evitar engasgos, dor abdominal, intolerância, náuseas e vômitos.

3ª e 4ª semanas. Dieta branda. Não é mais preciso amassar ou desfiar os alimentos. Pode-se ingerir alimentos sólidos desde que cortados em pedaços pequenos, em cubos. Frutas, batatas e verduras podem ser consumidas desde que cozidas e descascadas, para amolecerem um pouco. São introduzidos: carne moída ou cortada em cubos, arroz, pão de forma ou pães macios em pequenos pedaços.

5ª semana. Dieta branda evoluída. São introduzidos os alimentos crus, como frutas, verduras e alimentos integrais. Almeja-se uma oferta proteica de pelo menos 60 g ao dia, sempre evitando a ingestão de carboidratos simples.

6ª semana. Fase de dieta geral saudável.

8ª semana. Pode-se iniciar a ingestão de comprimidos inteiros.

Geralmente, a dieta no primeiro mês pós-operatório oferece cerca de 600 a 800 kcal/dia, aumentando para 700 a 800 kcal/dia no segundo mês e posteriormente uma dieta em torno de 1.000 a 1.200 kcal/dia a longo prazo, a fim de manter uma perda ponderal sustentada.

Orientações alimentares

As orientações alimentares gerais a serem dadas a todos os pacientes após uma cirurgia bariátrica são:

- Passar no mínimo 20 min na mesa na hora da refeição (não fazer refeições rápidas)
- Mastigar bem
- Fracionar as refeições
- Sempre começar a refeição com a ingestão de proteínas
- Ingerir no mínimo 60 g de proteína ao dia, no caso das cirurgias de *bypass*, e 120 g a dia, no caso das cirurgias biliopancreáticas. Nestes casos, esta quantidade é dificilmente atingida na dieta, sendo muitas vezes necessária a suplementação proteica

- Não beber líquidos durante a refeição. Deve-se aguardar pelo menos 30 min após a refeição
- Ingerir no mínimo 2 ℓ de líquido ao dia.

Acompanhamento pós-operatório

Para pacientes submetidos ao procedimento de colocação de banda gástrica ajustável, a reavaliação para titulação do preenchimento da banda deve ser feita a cada 1 a 2 meses até se atingir o preenchimento considerado mais adequado. A partir de então, o paciente poderá ser visto anualmente.

Para pacientes submetidos à cirurgia de *bypass* ou apenas à gastrectomia, a reavaliação deve ser realizada a cada 3 meses no primeiro ano, e depois de obtida a estabilidade clínica, o paciente poderá ser visto anualmente. Para os pacientes submetidos a derivações biliodigestivas, o acompanhamento não deve ser mais espaçado do que, no máximo, a cada 6 meses. Idealmente, o seguimento deve ser feito em conjunto com endocrinologista, nutricionista, psicólogo e cirurgião.

Avaliação laboratorial durante o seguimento

- Hemograma, para avaliar anemia e contagem leucocitária
- Perfil de ferro. Deve-se manter sempre o nível sérico de ferritina acima de 50 mg/dℓ
- Vitamina B12. Deve-se manter sempre o nível sérico de B12 > 300 pg/mℓ (opcionai dosagem de homocisteína e ácido metilmalônico)
- Ácido fólico, que deve permanecer dentro do valor de referência da normalidade
- Perfil de cálcio: cálcio sérico total e livre, fósforo, magnésio e calciúria, que deve s mantida entre 2 e 4 mg/kg de peso ideal
- PTH e vitamina D, que deve ser mantida > 30 ng/mℓ
- Proteínas totais e frações, visando detectar casos de desnutrição proteica
- Coagulograma em casos de cirurgias disabsortivas, que podem cursar com deficiênc de vitamina K
- Tiamina (B1) para pacientes com perda de peso muito rápida e intensa, ou aqueles com histórico de alcoolismo, má alimentação e vômitos ou com sintomas de

neuropatia, encefalopatia ou ICC

- Vitamina A: o consenso americano da AACE de 2013 recomenda sua dosagem para todos os pacientes submetidos a cirurgias disabsortivas
- Dosagem de vitamina E em pacientes que não estejam utilizando adequadamente o polivitamínico
- Dosagem sérica de zinco: o consenso americano da American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) de 2013 sugere que essa dosagem deve ser indicada de rotina para todos os pacientes, principalmente naqueles que apresentam queda importante de cabelo, pica, disgeusia, disfunção erétil e hipogonadismo
- Selênio para os pacientes com anemia inexplicada, fadiga, diarreia, doença óssea ou cardiomiopatia
- Cobre para pacientes com anemia, neutropenia, mieloneuropatia ou deficiência de cicatrização
- Avaliação metabólica das comorbidades: glicemia, hemoglobina glicada, ácido úrico, lipidograma, função renal e eletrólitos, enzimas hepáticas etc.

Recomenda-se, ainda, realizar uma densitometria óssea de coluna lombar e fêmur total pelo menos 2 anos após a realização da cirurgia, para avaliação de perda de massa óssea. O seguimento com densitometria óssea pode ser anual, em caso de alterações importantes, ou mais espaçado, se não demonstrar alterações (a cada 3 a 5 anos). Pacientes com osteoporose em piora mesmo com oferta de cálcio e vitamina D otimizadas devem ser tratados com bifosfonatos intravenosos [ácido zoledrônico, 5 mg, intravenoso (IV), anual ou ibandronato, 3 mg, IV, a cada 3 meses], uma vez que pouco se sabe a respeito da absorção oral dos bisfosfonatos nestes pacientes após a cirurgia, além de se temer que estas medicações possam aumentar o risco de úlcera de boca anastomótica.

Suplementação de vitaminas e minerais no pós-operatório

Ferro. Deve ser suplementado visando manter a ferritina > 50 mg/dℓ. O sulfato ferroso é melhor absorvido em meio ácido, portanto longe das refeições. Pode ser ingerido com vitamina C para otimizar a absorção. Geralmente, a dose é em torno de 40 a 60 mg de ferro elementar (200 a 300 mg de sulfato ferroso) de 2 a 3 vezes/dia. Já o ferro quelado

acarreta menor intolerância gástrica e não requer um meio ácido para absorção, por isso sua reposição seria ideal, mas tem o custo mais alto. Às vezes pode ser necessária a suplementação IV (Noripurum 100 mg, 1 ampola de 5 mℓ – em soro fisiológico 200 a 500 mℓ, IV, em 1 a 2 h). Deve-se lembrar que 20% do sulfato ferroso é constituído de ferro elementar, e de nada adianta suplementar mais de 100 mg de ferro elementar por vez, pois não ocorre absorção. Deve-se orientar o paciente a não tomar o medicamento simultaneamente com cálcio, pois este inibe a absorção do ferro.

Cálcio. Deve-se ofertar 1.500 mg de cálcio elementar ao dia, de preferência o citrato de cálcio, que tem melhor absorção e independe do pH ácido gástrico para ser absorvido. O carbonato de cálcio tem 40% de sua composição composto de cálcio elementar, enquanto no citrato de cálcio este percentual é de apenas 20%. Deve-se fracionar a reposição ao longo do dia, pois o intestino não absorve mais de 1 g de cálcio elementar por vez. Pacientes com ingestão alimentar suficiente de cálcio eventualmente podem não necessitar da suplementação de cálcio, e isto pode ser verificado a partir da calciúria, que deve ficar entre 2 e 4 mg/kg de peso ideal/dia para mostrar que a oferta de cálcio (alimentar ou suplementar) está sendo suficiente.

Vitamina D. Deve ser suplementada de maneira que seu nível sérico seja superior a 30 ng/mℓ, o que geralmente requer mais de 3.000 UI ao dia de suplementação. No HC-FMUSP, suplementam-se 50.000 UI semanais de vitamina D continuamente em pacientes após cirurgia bariátrica, pois a experiência desse serviço mostrou que a suplementação em doses menores é insuficiente na maioria dos casos. Deve-se fazer a suplementação com controle e baseado nos níveis séricos.

Vitamina B12. Deve ser suplementada, para manter o nível sérico sempre acima de 300 pg/mℓ. Pode-se tentar inicialmente reposição por via oral com 100 mg/dia de vitamina B12 por 3 meses. Se a deficiência permanecer, modifica-se a via de reposição para intramuscular, que é a habitualmente mais utilizada. Geralmente se repõe com Citoneurin® 5.000 µg intramuscular (IM) a cada 3 meses, mas na verdade esse intervalo pode ser encurtado ou espaçado conforme o nível sérico dessa vitamina.

Polivitamínico. O consenso americano da AACE de 2013 sugere que seja ofertado um comprimido ao dia de polivitamínicos para os pacientes que realizaram colocação de banda gástrica ajustável, e dois comprimidos ao dia de polivitamínicos para os pacientes que realizaram os outros tipos de cirurgias. A deficiência de vitaminas lipossolúveis, como A, D, E e K, no pós-operatório pode chegar a 70%, principalmente

nas derivações biliodigestivas. Por isso a reposição com polivitamínico é fundamental. Além disso, é comum a deficiência de tiamina (B1) e ácido fólico, caso não seja feita a suplementação com polivitamínico.

Vitamina C. Pode ser necessária a suplementação para aumentar a acidez gástrica e otimizar a absorção de ferro e cálcio.

Ácidos graxos essenciais. Deve-se ofertar uma a duas cápsulas de óleo de peixe ou óleo de linhaça ao dia, pois têm ômega-3, 6 e 9.

Ácido fólico. A quantidade contida nos diversos polivitamínicos já é suficiente, na maioria das vezes, para manter o nível sérico adequado. A necessidade diária é de apenas 1 mg/dia, e geralmente os polivitamínicos trazem algo em torno de 400 µg de ácido fólico por cápsula.

Tiamina (B1). A quantidade contida nos polivitamínicos geralmente é suficiente; o mesmo ocorre com a vitamina B6. Se houver deficiência de tiamina, como nos casos de nistagmo, parestesias e fraqueza muscular no pós-operatório, deve-se repor 100 mg/dia IV ou IM nos primeiros dias, e depois 30 mg/dia, via oral (VO), por 3 meses.

Sulfato de zinco. Sua absorção é dependente da absorção de gordura, por isso pode ocorrer deficiência no pós-operatório, mas geralmente não é necessária a suplementação, uma vez que os polivitamínicos já contêm certa quantidade de zinco. No entanto, se os níveis estiverem baixos ou houver queixas de queda de cabelos ou fraqueza das unhas, pode-se utilizar suplementos de zinco de diversas formulações comerciais: biovitazinco, Cebion® zinco, Ceglen® zinco, Cenevit® zinco etc. Cerca de 15 mg ao dia de sulfato de zinco costuma ser o suficiente. É preciso lembrar que a suplementação de zinco pode levar à queda do cobre, que nestas situações também deveria ser avaliado (ver adiante).

Kanakion®. Apenas em casos comprovados de deficiência de vitamina K.

Suplementos proteicos. Em casos de deficiência proteica, principalmente nas cirurgias com potencial disabsortivo maior, como as biliodigestivas. O ideal é que a oferta de proteínas seja pela dieta. Se isso não for possível, recomenda-se trocar o lanche da tarde por um suplemento hiperproteico, como Isopure® – 50 g de proteína em uma porção; Sustacal® – 27 g de proteína por porção; *whey protein* – 30 g de proteína por porção; Optisourse® – 24 g de proteína por porção; albumina – 24 g de proteína por porção; clara de ovo – 10 g de proteína em duas a três claras etc. No entanto, esses

suplementos devem ser iniciados somente após cerca de 3 meses de pós-operatório, pois são muito osmóticos e, por isso, podem precipitar intensa diarreia.

Probióticos. Podem ser prescritos nos casos de queixas de diarreia ou gastrintestinais, pois ajudam a evitar quadro de supercrescimento bacteriano, e na recomposição da flora intestinal. Exemplos: Sinfort®, Benévola® e Lifeflora®. Orienta-se tomar diariamente por 1 mês, em seguida 2 vezes na semana por 2 meses e depois interromper o uso.

Sulfato de cobre. Para os casos de deficiência comprovada, indica-se 3 a 8 mg de sulfato de cobre ao dia, em uma ou duas administrações diárias. É preciso manipular o comprimido, pois não existe essa formulação comercialmente disponível. Para pacientes em suplementação de zinco deve-se adicionar 1 mg de sulfato de cobre para cada 8 a 15 mg de sulfato de zinco reposto diariamente.

Cromo. Geralmente é reposto com o uso de polivitamínico, mas em casos de deficiência a reposição pode ser feita com picolinato de cromo, por exemplo, 200 a 400 μg por dia.

Complicações possíveis após cirurgia bariátrica

Atualmente, cerca de 10% dos pacientes submetidos a cirurgias bariátricas evoluem com algum tipo de complicação, precoce ou tardia, necessitando muitas vezes de internação hospitalar ou até de reintervenção cirúrgica. Quanto maior o IMC e quanto mais graves as comorbidades do paciente, maior o risco de que ele evolua com algum tipo de complicação no pós-operatório, que pode ser decorrente da obesidade ou do próprio procedimento cirúrgico. Já a mortalidade nesse tipo de cirurgia vem se reduzindo muito com o tempo, estando atualmente na faixa de 0,3 a 1%. A seguir são descritos alguns tipos de complicações mais específicas relacionadas com as cirurgias bariátricas.

■ Infecção do sistema pneumático da banda gástrica ajustável

A calibragem da banda por punção percutânea leva à possibilidade de contaminação do sistema, que pode se disseminar por toda a banda, sendo, inclusive, motivo para reintervenção e retirada da banda infectada.

Deslizamento de banda gástrica ajustável

A banda deve ficar sempre a uma angulação de 45º na radiografia simples de abdome, apontando para o ombro esquerdo. Se ocorrer deslizamento da parede gástrica anterior, a banda adotará a posição horizontalizada. Caso haja deslizamento da parede gástrica posterior, a banda fica verticalizada. Em qualquer dessas situações, pode ocorrer um quadro agudo de obstrução digestiva alta, com intolerância alimentar, náuseas, vômitos e desidratação. A conduta é desinsuflar a banda e promover seu reposicionamento por meio de nova laparoscopia.

O tratamento endoscópico está contraindicado.

Migração da banda gástrica ou do anel gastrojejunal

É quando a banda ou o anel são fagocitados pelo estômago e internalizados na cavidade do trato gastrintestinal. Cursa com a perda do efeito restritivo que esses dispositivos exercem e, como consequência, há reganho do peso. Pode haver também sangramentos, dor abdominal e infecção do portal da banda.

O tratamento é a retirada da banda ou do anel, que pode ser por via endoscópica caso mais de 50% do dispositivo já esteja internalizado, ou por via laparoscópica se a migração ainda for incipiente.

Esofagite e dilatação esofágica

Podem ocorrer em casos de bandas muito apertadas, cursando com refluxo gastresofágico e megaesôfago.

O tratamento é feito por meio do afrouxamento da banda.

Hemorragias

Quadros de instabilidade hemodinâmica, com queda de hematócrito, taquicardia e taquipneia, devem ser investigados para detecção de quadros de sangramentos, que podem ocorrer para o interior de cavidades ocas, como estômago, esôfago e intestino, causando exteriorização; ou ser para o interior da cavidade abdominal, causando apenas quadro de instabilidade hemodinâmica, muitas vezes sem irritação peritoneal, que, por sua vez, é difícil de ser avaliada no paciente obeso. Podem ser decorrentes de lesões vasculares não vistas e não corrigidas no intraoperatório. O diagnóstico pode

ser feito por exames de imagem, como TC com contraste ou cintilografia com hemácias marcadas.

O tratamento é cirúrgico, com identificação do local do sangramento e hemostasia do mesmo.

Fístula/deiscência de anastomose

Ocorre quando uma anastomose da cirurgia se abre e ocorre extravasamento de conteúdo do lúmen intestinal para dentro da cavidade abdominal. A incidência dessa complicação é em torno de 1%. Para evitá-la, geralmente os cirurgiões injetam azul de metileno no trato gastrintestinal do paciente ao final da cirurgia e testam todo o trânsito gastrintestinal para ver se há extravasamento da solução azul em algum lugar. Todavia, mesmo com essa preocupação, pode ocorrer alguma fístula no pós-operatório.

Devido à maior extensão da linha de grampeamento, parece que na gastrectomia vertical a incidência de fístulas é maior do que no *bypass* em Y de Roux. Já nas derivações biliodigestivas, esse tipo de complicação não é tão comum. Geralmente essa fístula ocorre na região proximal, próxima da transição esofagogástrica. Pode ser bastante grave, pois muitas vezes os grandes obesos não apresentam clinicamente um abdome em tábua ou sinais clássicos de peritonite para facilitar o diagnóstico, mas apenas se apresentam com taquicardia inexplicável, hipotensão e quadro séptico, podendo evoluir para uma sepse bem grave e choque séptico se não diagnosticados e tratados a tempo. Juntamente com os eventos tromboembólicos, as fístulas são a principal causa de mortalidade após cirurgia bariátrica em Y de Roux. Portanto, no caso de qualquer taquicardia inexplicada no pós-operatório ou qualquer sinal suspeito, o diagnóstico deve ser feito pela realização de deglutograma com contraste iodado ou TC com contraste IV e VO.

As fístulas precoces (< 3 dias) são tratadas com reintervenção cirúrgica enquanto as tardias podem ser tratadas de maneira conservadora com jejum, hidratação, drenagem e antibioticoterapia. Se a drenagem não for suficiente, então a reoperação é mandatória.

Vômitos

Não são normais no pós-operatório. Se estiverem acontecendo com frequência, deve-se tentar descobrir sua causa, que muitas vezes é a não adesão à dieta prescrita no pós-

operatório, por excesso de líquido às refeições, mastigação inadequada e ingestão de grandes volumes de alimentos. Neste caso, percebe-se que embora o paciente apresente queixa de vômitos, isso não cursa com perda de peso.

Caso o paciente apresente vômitos, acompanhados de perda excessiva de peso e desnutrição, deve-se pensar em outros tipos de complicações, como intolerância alimentar à lactose e à carne vermelha, deslizamento de anel, estenose de anastomose que deve se avaliada por EDA, impactação de algum alimento no estreitamento do anel, nos casos de Fobi-Capella, colelitíase, doença do refluxo gastresofágico, hérnias internas, úlcera de boca anastomótica, entre outras causas.

Estenose de anastomose

É uma complicação mais tardia, geralmente acontece cerca de 3 a 6 meses de pós-operatório, e é mais comum ocorrer nas anastomoses gastrojejunais, raramente ocorre nas jejuno-jejunais. A incidência é de cerca de 12%. O risco é maior em cirurgias laparoscópicas, pois nestes casos a anastomose é feita com o grampeador. A boca anastomótica deve ter um diâmetro de, no mínimo, 1 cm. Caso ocorra estenose e ela fique mais estreita do que isso, o paciente pode começar a apresentar intolerância aos alimentos sólidos, com náuseas e vômitos, e começar a regredir a dieta novamente para alimentos líquidos e pastosos.

O diagnostico é feito pela realização de EDA com medida do diâmetro da anastomose, e o tratamento consiste na dilatação endoscópica, evitando-se dilatar acima de 15 mm.

Colelitíase

Pode ocorrer após cirurgias bariátricas e após qualquer quadro de emagrecimento rápido, pois com o emagrecimento há maior mobilização de colesterol da periferia para ser eliminado pela bile, associada à disabsorção de ácidos biliares, de modo que o colesterol fica menos solubilizado na vesícula. Além disso, pela dieta hipogordurosa ocorre redução da colecistoquinina e menor motilidade da vesícula biliar.

Por todos esses motivos, muitos grupos já são adeptos da conduta de sempre realizar colecistectomia profilática no mesmo tempo operatório de pacientes que serão submetidos à cirurgia bariátrica, embora essa conduta ainda não seja um consenso na literatura. Deve-se ressaltar que casos suspeitos de coledocolitíase no pós-operatório

de cirurgia bariátrica devem ser confirmados com colangiorressonância, pois a realização de colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) nesses pacientes é muito difícil de ser realizada, já que a abertura do duodeno se encontra na alça exclusa.

Nefrolitíase

Também pode acontecer após cirurgias disabsortivas, pois a esteatorreia leva a uma maior perda de cálcio nas fezes, uma vez que o cálcio se liga à gordura fecal, de modo que há maior oxalato disponível no intestino para ser absorvido. Ocorre então hiperoxalúria, que estimula a formação de cálculos de oxalato de cálcio na urina.

Diarreia

Não é comum ocorrer após a cirurgia de *bypass*. É muito mais comum após as técnicas biliodigestivas, que são muito mais disabsortivas e causam esteatorreia. Se ocorrer diarreia após um *bypass*, deve-se pensar em causas como intolerância à lactose e supercrescimento bacteriano, que pode ser tratado empiricamente.

Quando a diarreia se torna crônica, o intestino pode sofrer desepitelização, de forma a deixar de absorver os nutrientes e causar um quadro de desnutrição grave. Nestes casos, muitas vezes é necessário iniciar uma dieta oligomérica, administrada via sonda enteral, pois seu paladar é muito desagradável; enzimas pancreáticas (Creon 25 mil UI) antes do almoço e do jantar, para que a digestão do alimento já comece desde o início da alça alimentar, e não apenas na alça comum, glutamina, tratamento empírico para supercrescimento bacteriano com ciclos de ciprofloxacino e metronidazol e probióticos.

Quando a reabsorção ileal de sais biliares é insuficiente, pode-se associar colestiramina. Deve-se sempre investigar os quadros de diarreia pós-bariátrica com exame parasitológico de fezes e coprocultura com pesquisa de fungos nas fezes. É necessário avaliar a possibilidade de colite e realizar pesquisa de gordura fecal e até colonoscopia nos casos refratários. Deve-se adequar uma dieta isenta de sacarose, lactose, fracionada 6 vezes ao dia, com oferta de fibra solúvel e redução de fibra insolúvel, além de reduzir a ingestão de alimentos crus.

Os casos refratários podem ser corrigidos com reintervenção cirúrgica e aumento

do comprimento da alça comum.

Úlcera de boca anastomótica

É uma úlcera isquêmica, por tensão dos pontos, que pode ocorrer nas anastomoses e é muito difícil de cicatrizar, devido à isquemia. Ocorre principalmente em tabagistas, etilistas e pacientes usuários de anti-inflamatórios não esteroides (AINE). Pode-se tentar tratar com inibidor de bomba de prótons e sulcrafato, além de evitar AINE. Algumas vezes é preciso reabordar cirurgicamente para afrouxar os pontos e aliviar a isquemia.

Com frequência (incidência de 3 a 10%), podem acontecer também na porção intestinal das anastomoses gastrojejunais, principalmente nas cirurgias em que se preserva o nervo vago e o antro gástrico, pois nestes casos ocorre hipergastrinemia, com elevação da acidez gástrica, a fim de chegar a um conteúdo muito ácido no jejuno, que não está adaptado a esse tipo de pH. Assim, habitualmente forma-se uma úlcera péptica na mucosa jejunal, que deve ser tratada com inibidor de bomba de prótons, antiácidos e tratamento de *H. pylori*, se presente.

Hérnias internas

Quando o cirurgião leva o jejuno superiormente para ser anastomosado com o estômago, ele pode levá-lo de forma antecólica ou retrocólica. Para que o jejuno seja levado de forma retrocólica, é necessário fazer uma abertura no meso transverso do cólon. Esta abertura pode ser um local futuro de herniação (este é o tipo de hérnia interna mais comum, pelo espaço mesocólico).

Outra opção é quando o jejuno é levado superiormente via antecólica. Neste caso, não deve haver nenhuma alça entre o jejuno e o cólon. No entanto, algumas vezes, uma alça pode acabar entrando inadvertidamente nesse espaço (espaço de Peterson) e fazer compressão sobre a alça alimentar, causando quadro de obstrução intestinal alta, com vômitos não biliosos.

A terceira opção, mais rara, é quando a hérnia ocorre na abertura do mesojejunal, que é realizada no meso para a anastomose jejunojejunal. Geralmente essas hérnias acontecem depois que o paciente emagrece, pois é quando a abertura dos mesos se torna mais frouxa, possibilitando a entrada ocasional de alguma alça. Além disso, o risco é maior após cirurgias abertas do que após cirurgias por videolaparoscopia.

Eventualmente, a alça intestinal pode permanecer entrando e saindo do espaço que delimita a hérnia, causando quadros de obstrução intestinal intermitente, principalmente pós-alimentar, até que em determinado momento a alça não consegue mais sair e sofre estrangulamento, se não tratada a tempo.

O diagnóstico é feito por meio da realização de TC de abdome com contraste IV e VO, que mostra dilatação das alças pré-obstrução, às vezes com torção dos vasos mesentéricos tipo cabeça de medusa. O tratamento é realizado com cirurgia de desobstrução da alça e fechamento dos espaços, idealmente via laparoscópica.

Dumping precoce

É uma complicação bastante comum após a cirurgia de *bypass*, ocorrendo em cerca de 50% dos pacientes, principalmente nos comedores de doces. Ocorre pela chegada rápida de alimento não digerido hiperosmolar no jejuno, principalmente açúcar, causando grande transferência de líquido do meio intravascular para dentro do lúmen intestinal, além de uma grande reação vagal e liberação de peptídios vasoativos que causam vasodilatação esplâncnica, causando quadro de hipotensão, taquicardia, sudorese, mal-estar, *flushing*, dor abdominal, borborigmos e diarreia. Esse mal-estar ocorre cerca de 10 a 15 min após a ingestão do alimento doce hiperosmolar.

O tratamento de *dumping* precoce consiste em não ingerir líquidos durante a refeição (deixá-los para 30 min antes ou após a refeição), dieta fracionada, evitar açúcar simples, preferir carboidratos de lenta absorção e dieta rica em fibras, podendo-se fazer suplementação de fibras às refeições. A última alternativa é o uso de octreotida, que funciona para *dumping* precoce e tardio.

Dumping tardio

É menos comum do que o precoce. Trata-se de um quadro de hipoglicemia reativa que pode acontecer cerca de 2 a 3 h após a ingestão de alimento muito doce. Isto ocorre pois o açúcar que chega diretamente ao jejuno pode acabar sendo absorvido muito rapidamente, de modo a fazer um pico muito grande de glicemia logo após a ingestão, comprovado por valores de glicemia > 200 mg/dℓ entre 30 e 60 min da ingestão do alimento, que por sua vez estimula um pico enorme de insulina, o qual pode se tornar excessivo e causar hipoglicemia rebote cerca de 2 h após a ingestão do doce. Acontece no pós-operatório da cirurgia de *bypass*, mas não com a mesma intensidade após as

cirurgias biliopancreáticas, provavelmente porque nestas últimas o alimento chega intacto até o íleo, e este não absorve açúcar tão bem como o jejuno. Por este motivo, as cirurgias biliopancreáticas são mais adequadas para comedores de gordura, pois causam grande esteatorreia, mas não são tão resolutivas para comedores de doces como o *bypass*, porque não têm esse efeito de *dumping*.

O tratamento para *dumping* tardio consiste em dieta, devendo-se preferir alimentos de menor índice glicêmico, menos açúcar, mais fibras e mais carboidratos de lenta absorção; acarbose, pelo alentecimento à absorção dos carboidratos; diazóxido e octreotida. Os casos extremos podem precisar de reversão da cirurgia.

Insuficiência renal aguda

Após a realização de cirurgia bariátrica pode ocorrer grande perda de líquidos, devido à baixa ingestão alimentar, associada a grandes perdas na cirurgia e no pós-operatório, principalmente se houver vômitos ou diarreia, e à queda da insulina no pós-operatório, pois se sabe que este hormônio tem a ação de reter sódio e líquido nos túbulos renais, e à sua queda ocorre significativo aumento da diurese com grande perda líquida. Dessa maneira, o balanço hídrico no pós-operatório costuma ser bem negativo, podendo levar comumente à IRA pré-renal. Por este motivo, deve-se sempre estimular a ingestão hídrica no pós-operatório, e ficar atento à função renal dos pacientes, principalmente daqueles em que esta função estava alterada no pré-operatório.

Outra complicação possível no pós-operatório de cirurgia bariátrica é a rabdomiólise da musculatura dorsal e glútea, principalmente em casos de cirurgias prolongadas e com hipotensão no intraoperatório. Pode ocorrer elevação de CPK para valores muito altos, causando mioglobinúria, contribuindo também para a piora da função renal.

Critérios de sucesso da cirurgia

Perda de no mínimo 50% do excesso de peso; manutenção do peso perdido por pelo menos 5 anos, devendo o reganho de peso ser inferior a 10 a 20% do total de peso perdido e saída da categoria de ser obeso mórbido.

Investigação de reganho de peso no pós-operatório

Deve-se investigar a má adequação à dieta proposta, a não adesão às MEV orientadas, o uso de medicamentos que causem ganho de peso, o comportamento alimentar inadequado e alterações psiquiátricas, além de obter radiografia para avaliar posicionamento adequado da banda, EDA para avaliar dilatação da anastomose gastrojejunal ou alargamento do *pouch* gástrico, fistula gastrogástrica em paciente submetido a *bypass* e restrição inadequada da banda.

Sugestões de leitura

Mechanick JI, Youdim A et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient – 2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic &Bariatric Surgery. *Endocr Pract.* 2013;19(2).

Melmed S. Obesity. In: Melmed SK, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams textbook of endocrinology.* 12.ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2011.

Monkhouse SJW, Morgan JDT, Norton SA. Complications of bariatric surgery: presentation and emergenc management – a review. *Ann R Coll Surg Engl.* 2009;91:280-6.

Owers CE, Abbas Y et al. Perioperative optimization of patients undergoing bariatric surgery. *J Obes.* 2012;2012(781546):6.

Quiley S, Colledge J, Mukherjee S, Patel K. Bariatric surgery: A review of normal postoperative anatomy an complications. *Clinical Radiology.* 2011;66(10):1-12.

Ramanan B, Gupta PK et al. Development and validation of a bariatric surgery mortality risk calculator. *J Am Col Surg*. 2012;214:892-900.

Tack J, Arts J, Caenepeel P et al. Pathophysiology, diagnosis and management of postoperative dumping syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009;6:583-90.

Ukleja A, Stone RL. Medical and gastroenterologic management of the post-bariatric surgery patient. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38(4).

91

Obesidade Infantil

Introdução

A prevalência de obesidade infantil vem aumentando muito na atualidade, de modo que talvez essa geração de crianças obesas seja a primeira a ter uma expectativa de vida menor que a dos seus pais, em decorrência das comorbidades e doenças associadas à obesidade. Ou seja, talvez seja a primeira vez na história em que uma geração tem queda de expectativa de vida com relação à geração anterior. Trata-se, portanto, de um fato de extrema importância e relevância para toda a sociedade. Atualmente, o Brasil tem 20% de excesso de peso em sua população de crianças e adolescentes, sendo 10% classificados como obesos. Nos EUA, a prevalência de obesidade infantil chega a 30%.

Diagnóstico

O diagnóstico de obesidade na infância é estabelecido baseando-se no índice de massa corporal (IMC) da criança, que deve ser comparado com o valor de IMC dentro da normalidade para a mesma faixa etária e sexo. Atualmente existem algumas curvas que podem ser utilizadas para essa avaliação, como a curva do Centers for Disease Control and Prevention (CDC) apresentada na Figura 91.1:

- IMC < Percentil (P) 85: dentro da normalidade
- IMC entre P85 e P95: sobrepeso
- IMC > P95: obesidade.

Deve-se lembrar que os quadros de obesidade exógena, que são as causas mais comuns de obesidade infantil, se acompanham de obesidade com altura > P50 e idade óssea normal ou até avançada. Já os quadros de obesidade de causa endócrina, os quais

são raros, cerca de 2 a 3% do total, geralmente se caracterizam pela presença de obesidade com baixa estatura e atraso de idade óssea, como ocorre em hipotireoidismo, síndrome de Cushing, deficiência de hormônio de crescimento (GH), hipoparatireoidismo e pseudo-hipoparatireoidismo; com raras exceções, como o insulinoma, que causa obesidade com estatura normal. Uma criança obesa com P de altura e idade óssea e desenvolvimento neuropsicomotor normais praticamente confirma se tratar de quadro de obesidade exógena. As endocrinopatias só devem ser pesquisadas na presença de obesidade em vigência de déficit estatural, retardo de idade óssea ou se houver outro sinal ou sintoma de alguma endocrinopatia específica. Já quando a obesidade é muito precoce, por exemplo antes de 6 meses de idade, causas genéticas como mutações na via anorexigênica devem ser pesquisadas (conforme discutido no Capítulo 76 – Causas Genéticas de Obesidade).

A principal causa de obesidade na infância é sem dúvida a exógena, com hábitos alimentares e estilo de vida desfavoráveis em uma criança que já tenha herdado predisposição genética à obesidade, e que na grande maioria das vezes é uma herança poligênica. Sabe-se que se um dos pais é obeso, a chance da criança ser obesa é de 40%. Se ambos os pais são obesos, a chance se eleva para 80%. Se ambos os pais são magros, o risco de obesidade na criança cai para 10%.

Circunferência abdominal

O valor da circunferência abdominal na infância, assim como na vida adulta, é uma medida de muita importância para se avaliar a quantidade de gordura abdominal visceral, que é a mais deletéria do ponto de vista metabólico e cardiovascular. Por isso, sua avaliação na infância é também muito importante. Porém, até o momento não se têm valores de corte bem definidos para a normalidade conforme idade e sexo. Para solucionar esse problema, foi realizado o estudo de Bogalusa, no qual se conseguiu obter uma média do valor da normalidade de circunferência abdominal para cada idade e sexo. Atualmente, recomenda-se que o valor da circunferência abdominal seja menor que o percentil 90 (P90) para cada idade e sexo, conforme a Tabela 91.1, que foi construída segundo este estudo.

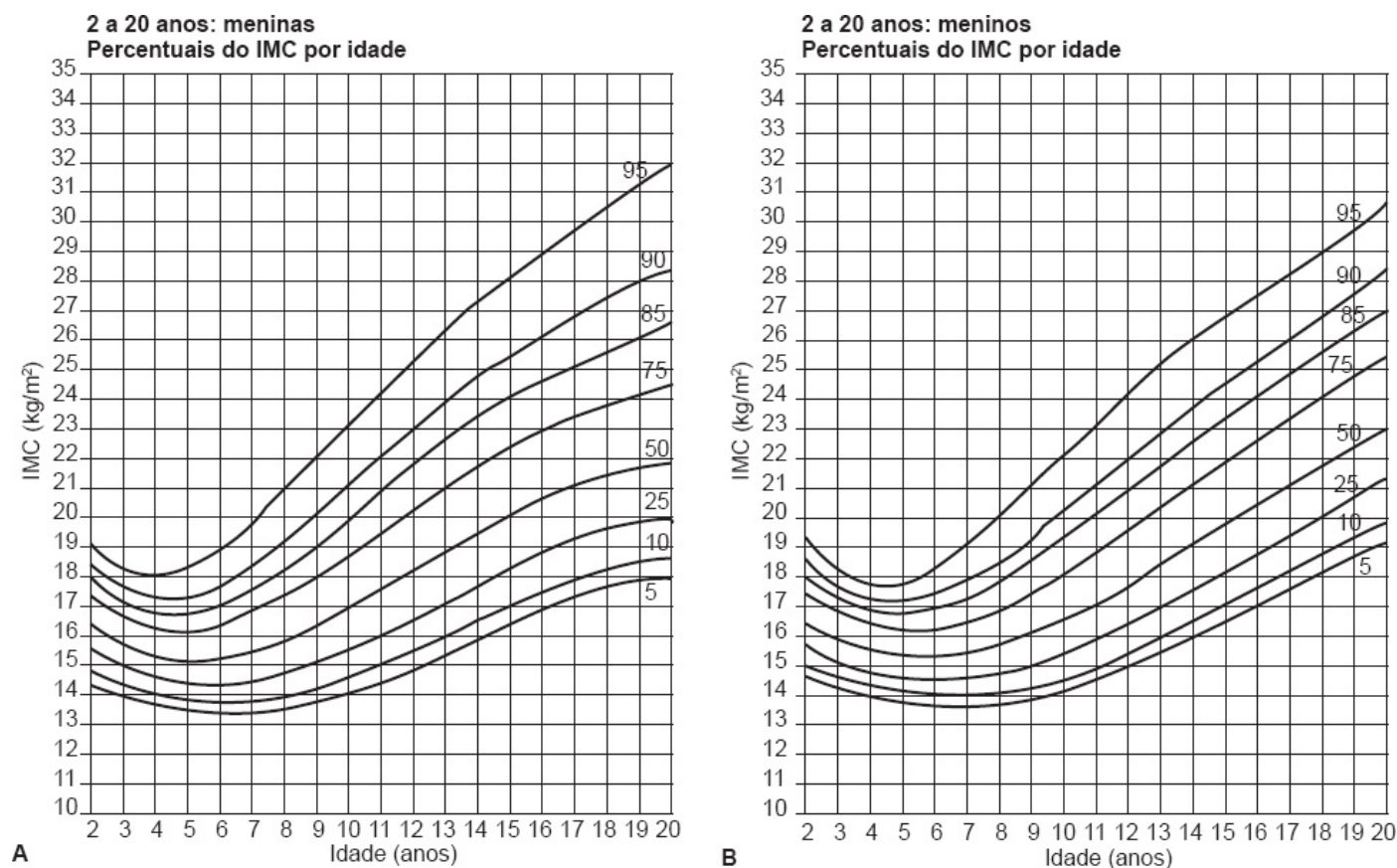



Figura 91.1 **A.** Curvas do CDC (2000) com o valor do IMC (ordenada) esperado para idade (abscissa) e sexo feminino. **B.** Curvas do CDC (2000) com o valor do IMC (ordenada) esperado para idade (abscissa) e sexo masculino.

O estudo de Bogalusa analisou a circunferência abdominal de algumas crianças conforme a idade e correlacionou o percentil 90 da circunferência abdominal com piores níveis de colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c) e de alta densidade (HDL-c), glicemia e insulina.

Fatores preditivos de ganho de peso excessivo na infância e na adolescência

- Peso materno pré-gestacional
- Ganho de peso da mãe durante a gestação
- Tabagismo durante a gestação
- Desmame precoce do aleitamento materno: cada mês de aleitamento materno reduz e

4% o risco de obesidade na criança

- Introdução precoce e inadequada de alimentos complementares antes dos 6 meses de vida da criança
- Não realização do café da manhã
- Consumo de bebidas adoçadas
- Fazer muitas refeições em restaurante
- Consumo de *junk food* pela família
- Muito tempo gasto em frente à televisão (mais de 2 h por dia)
- Sedentarismo
- Baixo nível educacional materno
- Baixo nível socioeconômico
- Mãe, pai ou avós obesos
- Obesidade presente em algum momento da vida.

Tratamento

As opções de tratamento da obesidade na faixa etária pediátrica são:

- Dieta
- Atividade física
- Tratamento farmacológico: nenhum medicamento antiobesidade é completamente seguro e isento de efeitos colaterais na faixa etária pediátrica. Deve-se, sempre que possível, evitá-los e preferir uma terapia baseada na mudança de alimentação, comportamentos e estilo de vida. Quando necessário, utiliza-se:

Tabela 91.1 Percentis de circunferência de abdome por idade, sexo e etnia segundo o estudo de Bogalusa.

Idade	Meninos brancos			Meninas brancas			Meninos negros			Meninas negras		
	Percentis (cm)			Percentis (cm)			Percentis (cm)			Percentis (cm)		
	n	50	90	n	50	90	n	50	90	n	50	90

5	28	52	59	34	51	57	36	52	56	34	52	56
6	44	54	61	60	53	60	42	54	60	52	53	59
7	54	55	61	55	54	64	53	56	61	52	56	67
8	95	59	75	75	58	73	54	58	67	54	58	65
9	53	62	77	84	60	73	53	60	74	56	61	78
10	72	64	88	67	63	75	53	64	79	49	62	79
11	97	68	90	95	66	83	58	64	79	67	67	87
12	102	70	89	89	67	83	60	68	87	73	67	84
13	82	77	95	78	69	94	49	68	87	64	67	81
14	88	73	99	54	69	96	62	72	85	51	68	92
15	58	73	99	58	69	88	44	72	81	54	72	85
16	41	77	97	58	68	93	41	75	91	34	75	90
17	22	79	90	42	66	86	31	78	101	35	71	105

Percentis baseados em exame de crianças em idade escolar, entre 1992 e 1994, no Bogalusa Heart Study, estimados separadamente dentro de cada grupo de raça, sexo e idade.

- Sibutramina: o uso é autorizado pela Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade (Abeso) para crianças > 12 anos de idade sem resposta ao tratamento clínico não farmacológico, sem hipertensão arterial sistêmica e sem doença psiquiátrica. Pela Food and Drug Administration (FDA), seu uso é liberado apenas para > 16 anos, que é o indicado em bula. Pelo termo de consentimento instituído pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), o uso da sibutramina em menores de 18 anos seria contraindicado
- Orlistate: o uso é autorizado pela Abeso para crianças > 12 anos de idade. Pela FDA, seu uso é liberado para > 13 anos. Recomenda-se monitorar os níveis séricos de vitamina D, pois níveis normais são muito importantes para a formação óssea adequada da criança e adolescente. Recomenda-se fazer suplementação de vitaminas lipossolúveis em toda criança e adolescente em uso

de orlistate, com vitamina A 5.000 UI/dia, vitamina D conforme nível sérico, vitamina E 50 UI/dia e vitamina K pelo menos 25 μg/dia
  - Metformina: seu uso é autorizado para crianças > 10 anos de idade, principalmente aquelas com quadros de resistência à insulina associada à obesidade. Dose máxima estudada na faixa etária pediátrica: 850 mg 2 vezes/dia
  - Outros anorexígenos: devem ser utilizados apenas para maiores de 18 anos, pela falta de segurança na população com faixa etária pediátrica
- Cirurgia bariátrica: no final de 2012, o Sistema Único de Saúde (SUS) passou a liberar a cirurgia bariátrica para uma idade mínima de 16 anos em vez de 18, que era a idade mínima anteriormente. No entanto, a Associação Americana de Cirurgia Bariátrica já autoriza a sua realização em meninas > 13 anos e meninos > 15 anos, desde que IMC seja > 40 kg/m² com comorbidades ou IMC > 50 kg/m². O ideal é que o adolescente já tenha atingido pelo menos 95% da altura final esperada no momento em que se indica a cirurgia.

Outros componentes da síndrome metabólica

Pressão arterial

A pressão arterial deve ser medida em toda criança acima de 3 anos ou antes, se houver fator de risco presente. O manguito deve ter largura de pelo menos 40% da circunferência do braço e comprimento de pelo menos 80% dessa circunferência.

O diagnóstico da hipertensão arterial (HAS) na infância é feito de acordo com P:

- P90-95: pré-hipertensão
- P95-99: HAS estágio I
- Acima do P99: HAS estágio II.

Para encontrar o P correto, é necessário avaliar o sexo, a idade e o P da estatura. Conforme o cruzamento da idade com o P da estatura, como na Tabela 91.2, encontra-se o P da pressão arterial.

Lipídios

Na infância, os lipídios devem se encontrar idealmente abaixo do P75 para cada sexo e idade (Tabela 91.3). Valores entre P75 e P95 são considerados limítrofes, e acima do P95, elevados. No caso do HDL-c, são considerados baixos os valores inferiores a P5.

Deve-se evitar ao máximo o tratamento medicamentoso com estatinas na infância, devido às dúvidas quanto a sua segurança na faixa pediátrica. Atualmente indica-se tratamento medicamentoso da dislipidemia em caso de crianças diabéticas com LDL-c > 130 mg/dℓ, crianças com outros fatores de risco com LDL > 160 mg/dℓ ou crianças sem fator de risco apenas se LDL > 190 mg/dℓ.

Glicemia e resistência insulínica

São utilizados os mesmos critérios de glicemia para diagnóstico de diabetes e de pré-diabetes na infância e na vida adulta.

Nos casos de suspeita de resistência à insulina com glicemia ainda normal, pode-se avaliar insulinemia de jejum, *Homeostatic Model Assesment* (HOMA) e curva glicêmica e insulinêmica. Nesta curva, faz-se uma dose de 1,75 g/kg de glicose por via oral e medem-se glicemia e insulina nos tempos 0, 30, 60, 90 e 120 min. Picos de insulina superiores a 150 mU/ℓ ou insulinemia > 75 mU/ℓ no tempo 120 min são diagnósticos de hiperinsulinemia na infância.

Esteatose hepática e hiperuricemia

A esteatose hepática e a hiperuricemia também são achados comuns na criança com síndrome metabólica, e sua investigação e interpretação deve ser feita da mesma maneira que em adultos, com avaliação de ultrassonografia de abdome e dosagem do nível sérico de ácido úrico.

Tabela 91.2 Percentis de pressão arterial segundo idade e estatura.

Idade (anos)	Percentil da PA	PAS, em mmHg Percentil de estatura							PAD, em mmH Percentil de est		
		5	10	25	50	75	90	95	5	10	25
	90	112	112	114	115	116	118	118	73	73	73
10	95	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77

	99	123	123	125	126	127	129	129	84	84	85
11	90	114	114	116	117	118	119	120	74	74	74
	95	118	118	119	121	122	123	124	78	78	78
	99	125	125	126	128	129	130	131	85	85	86
12	90	116	116	117	119	120	121	122	75	75	75
	95	119	120	121	123	124	125	126	79	79	79
	99	127	127	128	130	131	132	133	96	86	87
13	90	117	118	119	121	122	123	124	76	76	76
	95	121	122	123	124	126	127	128	80	80	80
	99	128	129	130	132	133	134	135	87	87	88
14	90	119	120	121	122	124	125	125	77	77	77
	95	123	123	125	126	127	129	129	81	81	81
	99	130	131	132	133	135	136	136	88	88	89
15	90	120	121	122	123	125	126	127	78	78	78
	95	124	125	126	127	129	130	131	82	82	82
	99	131	132	133	134	136	137	138	89	89	90

Tabela 91.3 Valores de referência dos lipídios na infância e na adolescência.

Lipídios	Meninos			Meninas		
	5 a 9 anos	10 a 14 anos	15 a 19 anos	5 a 9 anos	10 a 14 anos	15 a 19 anos
Total de colesterol (mg/dℓ)						

P50	153	161	152	164	159	157
P75	168	173	168	177	171	176
P90	183	191	183	189	191	198
P95	186	201	191	197	205	208
Triglicerídios (mg/dℓ)						
P50	48	58	68	57	68	64
P75	58	74	88	74	85	85
P90	70	94	125	103	104	112
P95	85	111	143	120	120	126
LDL (mg/dℓ)						
P50	90	94	93	98	94	93
P75	103	109	109	115	110	110
P90	117	123	123	125	126	129
P95	129	133	130	140	136	137
HDL (mg/dℓ)						
P5	38	37	30	36	37	35
P10	43	40	34	38	40	38
P25	49	46	39	48	45	43
P50	55	55	46	52	52	51

P 5 percentil.
Adaptado de Lipid Research Clinic Pediatric Prevalence Study.

Sugestões de leitura

Centers for Disease Control and Prevention. *Growth charts.* Available on: http://www.cdc.gov/growthcharts/

Conde WL, Monteiro CA. Body mass index cutoff points for evaluation of nutritional status in Brazilian children an adolescents. *J Pediatr (Rio J).* 2006;82(4):266-72.

Daniels SR et al. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics.* 2008;122(1):198-208.

Freedman DS et al. Relation of circumferences and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in childre and adolescents: The Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr.* 1999;69(2):308-17.

National High Blood Pressure Education Program Working Group on Children and Adolescents. The fourth report o the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004;114(2 suppl 4 th report):55-76.

Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz de prevenção de aterosclerose na infância e adolescência.*Arq Bras Cardiol.* 2005;85(supl. VI).

Weiss R, Dziura J et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents.*N Engl J Med* 2004;350(23):2362-74.

92

Obesidade e Gestação

Introdução

A gestação pode ser um fator desencadeante, ou até agravante, de um quadro de obesidade. A incidência de gestantes obesas vem crescendo muito a cada ano e a obesidade aumenta o risco não apenas de infertilidade e aborto, mas também de uma série de outras condições para a gestante e o recém-nascido.

Riscos da obesidade

A obesidade durante os períodos pré-concepcional, gestação, parto e pós-parto traz riscos maiores de:

- Infertilidade em razão da presença de ciclos anovulatórios, síndrome dos ovários policísticos e endométrio menos receptivo à nidação
- Aborto e morte fetal
- Hipertensão arterial sistêmica gestacional, doença hipertensiva específica da gestaç (DHEG), diabetes melito gestacional (DMG), síndrome da apneia obstrutiva d sono (probabilidade de hipoxemia materna e fetal) e dislipidemia na gestação
- Retardo de crescimento intrauterino ou macrossomia fetal
- Pré e pós-maturidade
- Trabalho de parto prolongado
- Macrossomia fetal, causando distócia de apresentação, desproporção cefalopélvica, laceração no canal de parto, mais necessidade de cesáreas e probabilidade de hemorragias
- Durante cesárea, o risco se acentua pela maior dificuldade na intubação orotraqueal, no acesso venoso e na punção lombar anestésica, além de dosagem de anestésicos

mais errática

- Maior índice de complicações maternas pós-parto: hemorragias por redução da contratilidade do miométrio, seromas, hematomas, infecções de feridas, endometrite e tromboembolismo venoso
- Menor sucesso na amamentação pela diminuição da resposta da prolactina à sucção mamária
- Malformações congênitas na criança, como defeitos de fechamento de tubo neural, maior propensão a obesidade na vida adulta e síndrome metabólica.

Avaliação

Toda gestante deve ser avaliada nutricionalmente da mesma maneira que a não gestante, a diferença é que os pontos de corte são diferentes.

Anamnese

- Tempo de gestação
- Passado obstétrico
- Comorbidades e uso de medicações
- Recordatório alimentar: características e números de refeições ao dia, quantidade de água ingerida, diminuição da ingestão de grupos alimentares específicos, aversões a determinados tipos de alimentos, compulsões alimentares, repulsas. Deve-se lembrar que a gestante apresenta aumento volêmico e precisa ingerir quantidades maiores de líquido, cálcio, ferro e proteínas
- Histórico de ganho de peso ao longo da vida.

Exame físico

- Peso, altura, IMC (índice de massa corporal), circunferências de abdome e de quadr
- Antropometria
- Restante do exame físico detalhado.

Classifica-se a gestante quanto ao peso, de acordo com o seu IMC pré-gestacional e determina-se então qual é a variação de peso desejável ao final da gestação (Figura 92.1). Deve-se sempre recomendar à gestante que ganhe algo em torno do valor do

limite inferior do intervalo de peso descrito na Tabela 92.1.

Quando a gestação é gemelar, o ganho de peso deve ser maior (Tabela 92.2).

Na prática, sabe-se que dois terços das gestantes ganham mais peso do que o recomendado, isso contribui para aumentar os riscos maternos e fetais.

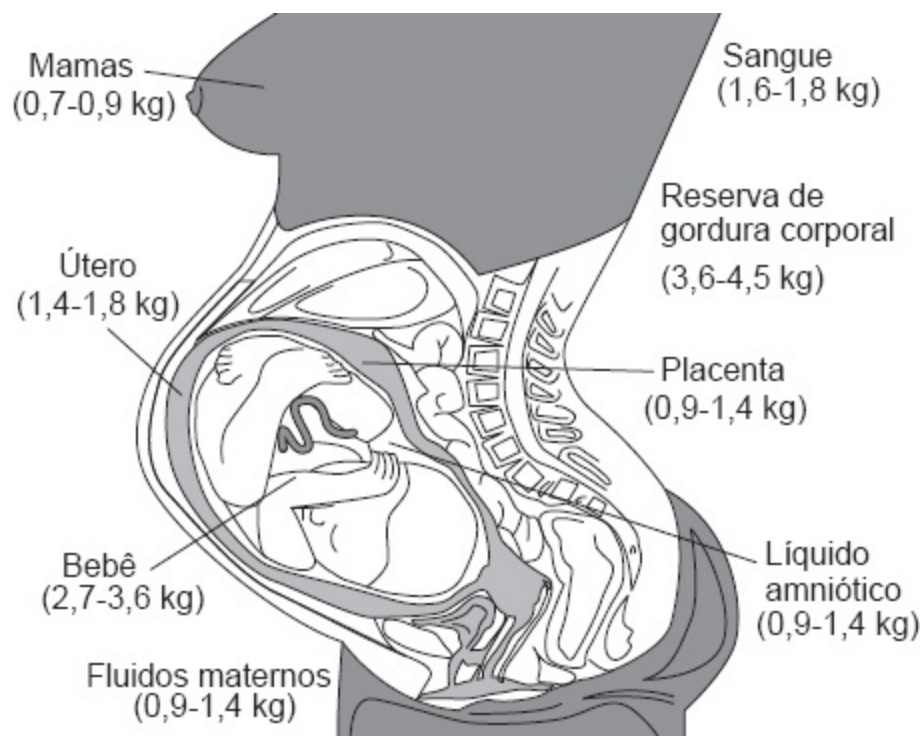



Figura 92.1 Ganho de peso ao final de uma gestação.

Tabela 92.1 Variação do ganho de peso durante a gestação de acordo com o IMC pré-gravídico.

IMC pré-gravidez (kg/m²)	Classificação	Variação do ganho de peso na gravidez (kg)
Até 18,5	Baixo peso	12 a 18,1
18,6 a 24,9	Peso normal	11,3 a 15,8
25 a 29,9	Sobrepeso	6,8 a 11,3
> 30	Obesidade	4,9 a 9,07

Tabela 92.2 Variação de peso estimado em gestação gemelar de acordo com o IMC pré-gestacional.

Grávida	IMC (kg/m^2)	Variação de ganho de peso (kg)
Peso normal	18,5 a 24,9	16 a 24
Sobrepeso	25 a 29,9	14 a 22,6
Obesidade	≥ 30	11,3 a 19

Avaliação bioquímica

Consiste na avaliação de exames laboratoriais necessários para cada trimestre específico da gestação.

Primeiro trimestre

- Hemograma completo
- Ureia, creatinina, eletrólitos
- Transaminases, gamaglutamil transferase (GGT), bilirrubinas, fosfatase alcalina
- Perfil de ferro, vitamina B12, ácido fólico, vitamina D
- Glicemia de jejum, hemoglobina glicada
- Lipídios: o colesterol total aumenta em 50% e os triglicerídios podem até triplicar durante a gestação, principalmente nos últimos trimestres
- O hormônio tireoestimulante (TSH) deve ser mantido abaixo de 2,5 mUℓ, tiroxina (T4) livre, antitireoperoxidase (TPO)
- Sorologias para hepatite B (HBV), hepatite C (HCV), vírus da imunodeficiênci humana (HIV), teste *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL) toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus (CMV). Existe tratamento profilático para a gestante e para o recém-nascido, a fim de evitar a transmissão de infecção por HBV e HIV à criança. No caso de sífilis e toxoplasmose, deve-se realizar o tratamento de infecção aguda da gestante. No caso de HCV, rubéola e CMV, não há tratamento específico. Toda mulher em idade fértil deve ter sido previamente vacinada contra rubéola

- Tipagem sanguínea e fator Rh. Se a gestante for Rh-negativa, é necessário que ela realize o teste de Coombs indireto, e deve-se pesquisar o Rh de seu marido. Se o marido for Rh-positivo e a gestante Rh-negativa, ela deve ser orientada a receber a dose de imunoglobulina anti-Rh (Rhogan) com 28 semanas de idade gestacional (IG)
- Exames de urina, urocultura e protoparasitológico de fezes
- Ultrassonografia (USG) para avaliação de idade gestacional e translucência nucal com menos de 14 semanas de IG. A avaliação da IG é mais precisa se efetuada da 6ª à 12ª semanas, em que se define a IG pelo comprimento cabeça-nádega (CCN).

Segundo trimestre

- Teste de tolerância oral à glicose (TTGO) com 75 g de glicose entre 24 e 28 semanas de gestação, pois nesse período ocorre o pico de resistência insulínica e do DMG, com dosagem de glicemia nos tempos 0, 1 e 2 h: valores de referência inferiores a 92 – 180 – 153 mg/dℓ, respectivamente. Qualquer valor acima destes estabelece diagnóstico de diabetes gestacional. Para mais explicações, ver o Capítulo 118, sobre diabetes melito gestacional
- Outros exames de sangue, conforme o quadro clínico
- Exames de urina e urocultura
- Ultrassonografia morfológica.

Terceiro trimestre

- Repetir VDRL, HIV
- Outros exames de sangue, conforme o quadro clínico
- Exames de urina e urocultura

Observação. A gonadotrofina coriônica humana (hCG) é produzida por sinciciotrofoblastos, e serve para prevenir a involução do corpo lúteo, que é o principal local secretor de progesterona até as 6ª e 7ª semanas, quando a produção de progesterona passa a ser placentária. O pico de HCG acontece até entre a 8ª e a 10ª semana, chegando até valores de 100.000 mIU/mℓ, em seguida, começa a cair até entre a 18ª e a 20ª semana, quando chega a 10 a 20.000 mUI/mℓ, e permanece nesses níveis até o fim da gestação.

É preciso lembrar que alguns exames laboratoriais têm seu valor de referência diferente na gestante, quando comparado à mulher não gestante (Tabela 92.3).

Seguimento

Define-se a quantidade de calorias e nutrientes a serem oferecidos à mulher ao longo da gestação.

■ Requerimento energético estimado

- Deve-se utilizar um método de escolha para o cálculo do gasto energético basal (GE da gestante, por exemplo, a fórmula de Harris-Benedict ou outras fórmulas de escolha; ou idealmente calorimetria indireta, se disponível
- Depois de calculado o gasto energético total (GET), deve-se acrescentar uma determinada quantidade de calorias, conforme o período da gestação:
  - 1º trimestre: GET 1 0
  - 2º trimestre: GET 1 300 kcal/dia
  - 3º trimestre: GET 1 400 kcal/dia
  - Lactação: GET 1 500 kcal/dia. A lactação consome cerca de 500 kcal/dia, em caso de aleitamento materno exclusivo ou um pouco menos, se o aleitamento não for mais exclusivo. Nesse período, a mulher deve consumir menos calorias do que a quantidade gasta, com os objetivos de manter um balanço energético negativo e a perda de peso após o parto, bem como retornar ao peso pré-gestacional.

Não se deve fazer dieta hipocalórica durante a gestação. Muitas gestantes podem até perder peso durante o 1º trimestre, caso sejam orientadas a seguir uma dieta normocalórica nesse período, pois algumas pacientes alimentam-se de forma tão inadequada e tão hipercalórica no período pré-gestacional, que ocasionalmente podem apresentar perda de peso no 1º trimestre quando orientadas quanto a uma dieta saudável e normocalórica. No entanto, elas não devem receber menos calorias do que o calculado com relação às suas necessidades basais.

Durante o seguimento da paciente, é muito importante sempre fazer a aferição do peso a cada consulta, para avaliar se o ganho de peso está adequado. O ideal é não

haver ganho durante o 1º trimestre da gestação, ou que seja no máximo de 2 kg. No 2º trimestre, o ideal é um ganho aproximado de 300 g/semana e, no 3º trimestre, de 400 g/semana. No entanto, esse ganho de peso pode ser um pouco maior ou um pouco menor, conforme o IMC pré-gestacional:

- IMC pré-gestacional < 18,5 kg/m^2: ganho de 500 g/semana (2º trimestre)
- IMC entre 18,5 e 25 kg/m^2: ganho de 400 g/semana (2º trimestre)
- IMC entre 25 e 30 kg/m^2: ganho de 300 g/semana (2º trimestre)
- IMC > 30 kg/m^2: ganho de 200 g/semana (2º trimestre).

Tabela 92.3 Valores de referência para os exames laboratoriais em gestantes.

Dosagens sanguíneas	Não grávida	Grávida	Níveis alterados
Hematócrito (%)	37 a 47	33 a 44	< 33
Hemoglobina (g/dℓ)	12 a 16	10,5 a 14	< 10
Ferritina (ng/100 mℓ)	15 a 200	5 a 150	< 5
Ácido fólico (ng/mℓ)	5 a 21	4 a 14	< 4
Vitamina B_{12}	430 a 1.025	Diminuída	Diminuída
Ferro (mg/100 mℓ)	> 50	> 60	< 60
Capacidade de ligação do ferro (mg/100 mℓ)	250 a 460	300 a 600	< 450
Colesterol total (g/100 mℓ)	< 200	< 345	–
Triglicerídios (g/100 mℓ)	< 150	< 400	–

Adaptado de Audrey e Cueca VG, 1975; Burrow e Ferris, 1996.

No terceiro trimestre, o ganho de peso semanal deve ser de aproximadamente 100 g a mais do que no 2º trimestre. Ou seja, para pacientes que já tinham diagnóstico de sobrepeso pré-gestacional, o ideal é um ganho de 300 g/semana no 2º trimestre e de 400 g/semana no 3º trimestre. No caso de pacientes obesas, o ideal é ganharem 200

g/semana no 2º trimestre e 300 g/semana no 3º trimestre.

É interessante que se coloque a paciente na curva de IMC, para que ela possa observar como está se comportando o seu peso em relação ao ideal e quanto de peso se espera que ela ganhe em cada etapa da gestação. Para isso, um bom gráfico a ser usado é o de IMC por IG (Figura 92.2).

Nutrientes específicos

Água. A gestante deve ser muito estimulada a beber água, cerca de um copo a cada 2 h, pois a volemia aumenta muito na gestação.

Ferro. A demanda é muito maior na gestação em função do aumento da massa eritrocitária. Então, deve-se consumir muito ferro, com pelo menos três porções de carne vermelha na semana, com o objetivo de dobrar o consumo diário de 15 para 30 mg de ferro elementar ao dia. Estimula-se a ingesta de feijões e vegetais verde-escuros, de preferência com alimentos ácidos, que aumentam a absorção de ferro não heme dos vegetais (portanto, temperar a salada com limão é uma técnica que ajuda muito nesse sentido). Geralmente, a necessidade de ferro da gestante não pode ser suprida pela alimentação e recomenda-se profilaxia com 30 a 60 mg de ferro elementar (300 mg de sulfato ferroso, p. ex., que contém 20% de ferro elementar) a partir de 20 semanas de IG até o fim da lactação ou até 2 a 3 meses de pós-parto em não lactantes; ou ainda, tratamento com doses maiores, se houver uma real deficiência de ferro. É preciso lembrar que o cálcio interfere na absorção de ferro e, portanto, deve-se evitar ingestão de leites, iogurtes ou queijos de sobremesa após as principais refeições, quando é ingerida a maior porção de ferro do dia.

Ácido fólico. Deve ser suplementado na fase bem inicial da gravidez, isto é, antes de 1 mês de gestação, pois os requerimentos de ácido fólico são maiores nas primeiras semanas, em razão do aumento da massa eritrocitária, e geralmente a quantidade de ácido fólico, cujas fontes são os vegetais escuros, feijão, suco de laranja, ovos e fígado, é insuficiente. Portanto, o ideal é que a mulher inicie sua suplementação ainda antes de confirmar sua gravidez, na dose de 1 mg/dia.

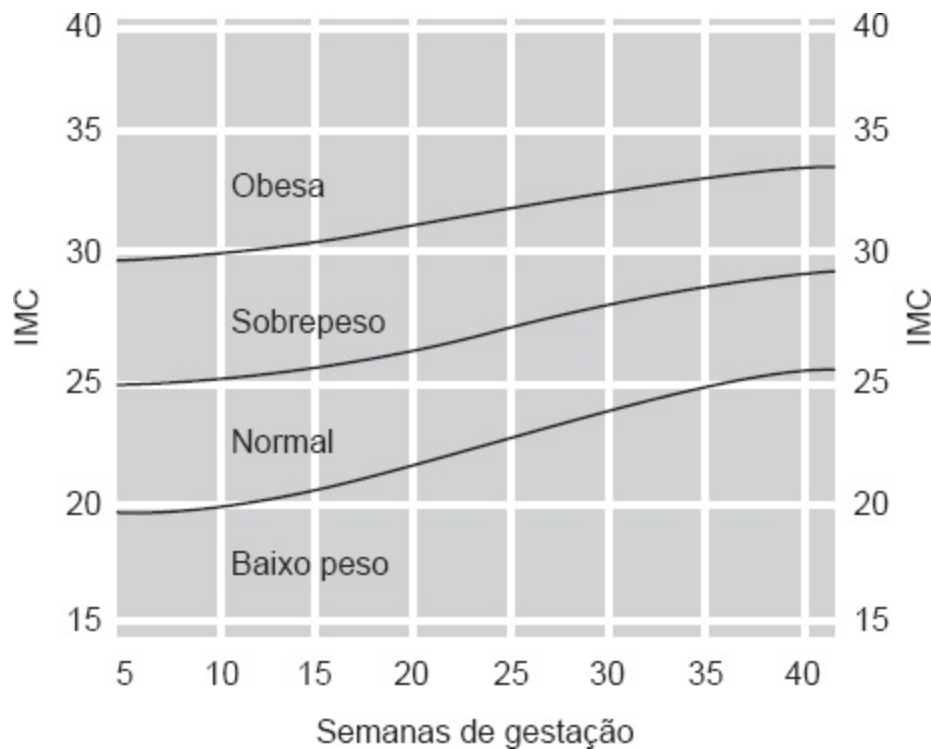



Figura 92.2 Curva de IMC por idade gestacional.

Cálcio. As necessidades estão aumentadas durante a gestação, variando entre 1.200 e 1.400 mg de cálcio elementar ao dia. Portanto, deve-se estimular o consumo de leite, iogurtes e queijos, e suplementar com comprimidos de cálcio, caso a paciente tenha intolerância a esse tipo de alimento.

Vitamina A. Deve ser reposta apenas em certas regiões do Brasil, como o Norte, onde é deficiente.

Proteína. As demandas são maiores no 2º e principalmente no 3º trimestre. O ideal é que 25% das calorias ingeridas na gestação sejam em forma de proteínas, cerca de 1,1 g/kg/dia. Será necessária a suplementação em gestantes vegetarianas estritas, pois as proteínas de origem vegetal não fornecem todos os tipos de aminoácidos essenciais, ou naquelas que não conseguem ganhar peso, ou estejam perdendo peso durante a gestação, devido a quadro de hiperêmese gravídica, por exemplo.

Carboidratos. Mantém-se um consumo de cerca de 175 g ao dia.

Álcool. Atravessa a barreira hematencefálica, é teratogênico e está envolvido na síndrome do alcoolismo fetal. Não existem estudos para definir qual é o limite de segurança de ingestão alcoólica na gravidez, então o ideal é não ingerir álcool nessa

fase da vida.

Adoçantes. O ideal é o uso de adoçantes naturais, como o de *Stevia*, ou artificiais, como o de sucralose, que é minimamente absorvido pelo trato gastrintestinal. O ciclamato e a sacarina são de risco C na gestação (faltam estudos a respeito), e os demais são de risco B (ausência de risco em animais). Porém, mesmo os de risco C não são completamente proibidos pela Food and Drug Administration (FDA), mas há dúvidas quanto à sua segurança quando consumidos em grandes quantidades. Portanto, caso se faça o uso de adoçantes, o ideal é preferir bebidas adoçadas com *Stevia* ou sucralose, pelo menos em casa ou quando for possível escolher, para que os outros adoçantes sejam usados apenas em situações menos comuns.

Sal. Não precisa ser restringido na gestação, exceto se a gestante apresentar alguma comorbidade cardíaca, hipertensiva ou renal que justifique sua restrição.

Tabaco e drogas ilícitas. Sugere-se sua interrupção o quanto antes.

Ômega-3. Alguns estudos vêm demonstrando benefícios para a gestante e o bebê, no sentido de reduzir o risco de partos prematuros, melhorar a placentação, aumentar o peso do recém-nascido e promover o desenvolvimento cognitivo dos bebês de gestantes que receberam suplementação com doses diárias de 600 mg de ômega-3. Além disso, pode ajudar a evitar a hipertrigliceridemia na gestante. Dessa maneira, deve-se recomendar uma alimentação rica nesse tipo de ácido graxo insaturado (p. ex., peixes, óleos de soja e canola, chia e linhaça). Alguns obstetras recomendam a suplementação com comprimidos de ômega-3 na gestação, com doses entre 300 e 1.000 mg/dia.

Vacinas na gestante

- Tétano: vacina-se a partir da 20ª semana, completando cada dose a cada 1 a 2 meses caso a paciente já tenha sido vacinada com reforço há mais de 5 anos, administra-se apenas o reforço
- Hepatite B: caso a gestante ainda não esteja imunizada para hepatite B, esta vacinaçã pode ser feita durante a gestação
- *Influenza*: vacinam-se todas as gestantes
- Raiva: vacinam-se apenas gestantes que tenham passado por um acidente de risco
- Não são aplicadas vacinas para: febre amarela, sarampo, caxumba, rubéola, *Bacillu*

Calmette- Guérin (BCG), papilomavírus humano (HPV), varicela e vírus vivo atenuados.

Medicamentos não usados na gestação

- Sulfas
- Quinolonas
- Antifúngicos orais (apenas tópicos, se houver candidíase vaginal)
- Inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA)
- Betabloqueadores
- Diuréticos
- Marevan: deve ser evitado especialmente no primeiro e no terceiro trimestres, quand deve ser substituído por heparina
- Benzodiazepínicos
- Estatinas e fibratos
- Anti-inflamatórios não esteroides (AINES) e opioides.

Gestação pós-cirurgia bariátrica

Com a perda de peso que ocorre após a cirurgia bariátrica, torna-se muito mais provável que a mulher em idade fértil passe a ter ciclos ovulatórios. Dessa maneira, são comuns os casos de pacientes que engravidam logo após essa cirurgia, pois não se protegiam adequadamente contra uma gestação por se considerarem inférteis.

Deve-se evitar ao máximo engravidar nos 18 meses subsequentes a uma cirurgia bariátrica, pois nesse período a perda de peso é maior, e a chance de ocorrerem deficiências de macro ou micronutrientes não é desprezível. O método ideal de contracepção nos anos seguintes a uma cirurgia bariátrica é a colocação de um dispositivo intrauterino (DIU). Isso porque os anticoncepcionais hormonais contendo estrogênio aumentam o risco de tromboembolismo, que já é maior no pós-operatório dessas pacientes. Além disso não se sabe muito bem como ocorre a absorção oral desse tipo de hormônio. E o uso de progesterona de depósito causa grande retenção hídrica e ganho de peso.

Embora a redução de peso que ocorre após a cirurgia bariátrica reduza muitos riscos para a gestante e para o feto, como os de infertilidade, abortamento, hipertensão arterial gestacional, DHEG, DMG, macrossomia fetal, distócia, cesáreas e complicações de partos, os antecedentes da realização de uma cirurgia bariátrica acentuam alguns riscos durante a gestação, como:

- Deficiências vitamínicas, podendo até cursar com anomalias congênitas, como defei no fechamento do tubo neural. Deve-se estar atento ao ferro, à vitamina B12, ao ácido fólico, ao cálcio e às vitaminas lipossolúveis, como a D e a K
- Restrição de crescimento intrauterino, caso a gestante não consiga ganhar o peso necessário durante a gestação
- Bridas, obstrução intestinal, estenoses, hérnia interna, complicações cirúrgicas.

Toda gestante pós-bariátrica deve receber suplementação adequada de:

- Ferro: em quantidade suficiente para evitar ferropenia. A oferta deve ser conforme o monitoramento do nível sérico de ferritina, que idealmente deve estar acima de 50 mg/dℓ
- Ácido fólico: 1 a 5 mg/dia
- Vitamina D: suplementa-se conforme o nível sérico, que deve ser mantido acima de ng/mℓ
- Cálcio: necessidades de ao menos 1.200 mg/dia de cálcio elementar, que muitas vez necessita ser suplementado, de preferência com citrato de cálcio, para manter a calciúria entre 2 e 4 mg/kg de peso ideal
- Vitamina B12 parenteral, para manter o nível sérico acima de 300 pg/mℓ
- Polivitamínicos
- Proteínas: gestantes que engravidam poucos meses após a cirurgia ou não consigam ganhar peso, ou até estejam perdendo peso durante a gestação, devem receber suplementos proteicos nesse período e durante a lactação.

Sugestões de leitura

Audrey RH, Cueca VG. The assessment of maternal nutrition. *Clin Perinatol.* 1975;2:207-19

Burrow GN, Ferris TF. *Complicações clínicas durante a gravidez.* 4. ed. São Paulo: Roca, 1996.

Dewey KG, Heinig MJ, Nommsen LA. Maternal weight-loss patterns during prolonged lactation. *Am J Clin Nutr.* 1993;58(2)162-6.

Gunatilake RP, Perlow JH. Obesity and pregnancy: clinical management of the obese gravida. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:106.

Hezelgrave NL et al. Pregnancy after bariatric surgery: a review. *J Obes.* 2011;2011:501939.

Nuthalapati FS, Rouse DJ. The impact of obesity on female fertility and pregnancy. *Up to Date.*

Torloni MR et al. Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Obes Rev.* 2009;10:194.

93

Obesidade e Microbiota Intestinal

Composição da microbiota intestinal

O corpo humano abriga 10 a 100 trilhões de microrganismos diferentes. Há 10 vezes mais microrganismos do que células no corpo, e a maioria deles está localizada no cólon, o qual chega a ter 10^{10} a 10^{12} unidades formadoras de colônias (UFC)/mℓ.

Ao nascimento, o intestino do feto é estéril. Sua colonização começa durante o parto e é modificada ao longo da vida, conforme fatores como o tipo de parto, a colonização materna, a presença e o tempo de amamentação, o tipo de dieta dada à criança, a higiene da criança e de seus cuidadores, o uso de medicamentos e de antibióticos, a idade, entre outros. A dieta e o uso de antibióticos são os fatores que mais modificam a microbiota intestinal ao longo da vida.

Quando se estuda a variedade de microrganismos que há no intestino, nota-se que eles se agrupam em dois filos principais:

- Firmicutes (60% das bactérias intestinais): cocos ou bacilos, maioria Gram-positiva grupos de aeróbios e de anaeróbios. Por exemplo: *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Bifidobacterium*, peptoestreptococos
- Bacteroidetes (30% das bactérias intestinais): bastonetes ou cocobacilos Gram-negativos, anaeróbios obrigatórios. Por exemplo: *Bacteroides*
- Filos menos importantes (10% das bactérias intestinais): Proteobacteria, Actinobacteria, Fusobacteria, Cyanobacteria, Verrucomicrobia.

Mudança da dieta e microbiota intestinal

Estudos têm demonstrado que a composição da dieta e o número de calorias consumidas ao longo do dia são capazes de regular a composição e a função da

microbiota intestinal. Os primeiros estudos que mostraram que a microbiota intestinal de obesos é diferente da microbiota intestinal de magros foram os estudos de Ley, em 2005 (Figura 93.1).

Ley comparou a microbiota de camundongos magros com a de camundongos obesos e viu que os obesos tinham 50% de redução na porcentagem de Bacteroidetes e aumento proporcional da porcentagem de Firmicutes em sua microbiota intestinal. Quando ofereceu dieta rica em gordura para os camundongos magros, percebeu que eles modificaram sua microbiota intestinal e passaram a ter microbiota semelhante à dos camundongos obesos, mesmo antes de ganharem peso. Ou seja, parece que a dieta estava modulando a microbiota intestinal, e não o peso diretamente. Ao dar dieta rica em gordura para ratos *knockout* para o gene da resistina (ratos geneticamente modificados para serem resistentes à obesidade), eles não engordaram, mas também mudaram sua microbiota (redução de Bacteroidetes, aumento de Firmicutes), comprovando novamente que foi o tipo de dieta, e não o peso diretamente, que modificou a microbiota intestinal. Seguindo o mesmo raciocínio, Ley passou a oferecer dieta restritiva para camundongos obesos, eles passaram a ter a microbiota intestinal com as mesmas características da microbiota dos camundongos magros, também mesmo antes de perderem peso. Ou seja, parece realmente que foi o tipo de dieta que modulou a microbiota intestinal do animal, independentemente de seu peso.

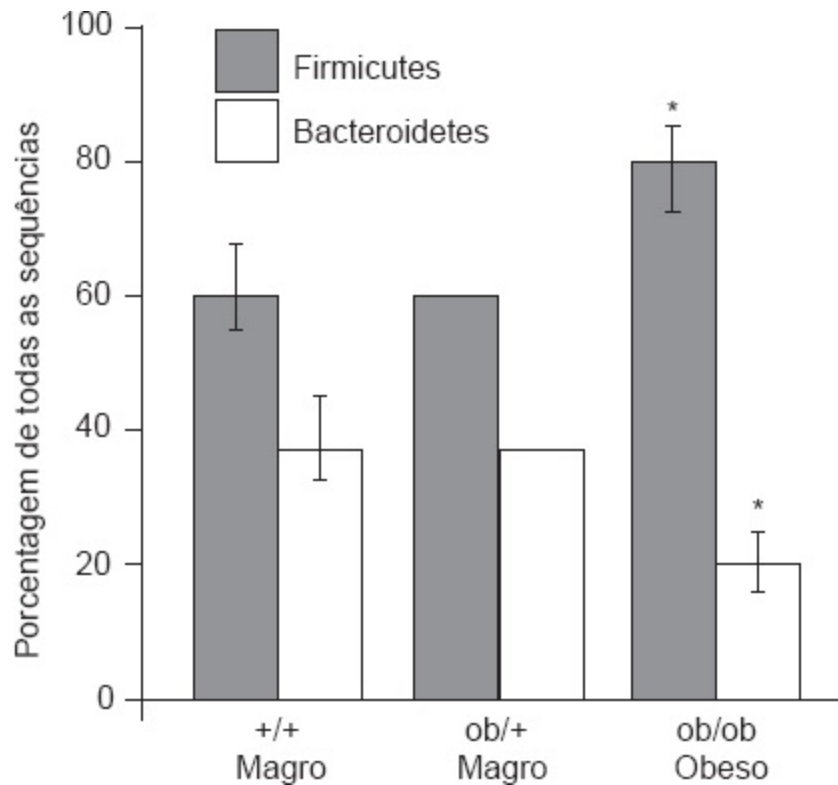



Figura 93.1 Diferença entre a microbiota bacteriana cecal de camundongos magros, de camundongos magros e heterozigotos para a mutação ob, e de camundongos obesos homozigotos para a mutação ob. Adaptada de *Ley et al*., 2005.

Em 2006, estudos com humanos, realizados por Ley, mostraram que a microbiota intestinal de humanos obesos também é diferente da de humanos magros, e que essa diferença pode ser modificada com a perda de peso com diferentes tipos de dieta restritiva (restrita em carboidratos ou em gorduras), conforme ilustrado pela Figura 93.2.

Estudos semelhantes foram realizados nos últimos anos por diversos autores e ficou mais que comprovado que a microbiota bacteriana intestinal é realmente diferente em obesos e magros, não apenas no mundo animal, mas também na espécie humana. Mas seria isso um fator prejudicial para a população obesa? Teria essa microbiota alguma relação causal com a obesidade ou seria apenas consequência dela e dos maus hábitos alimentares?

Microbiota intestinal e ganho de peso do indivíduo

Um dos primeiros estudos que sugeriram que talvez o tipo de microbiota intestinal também fosse importante na determinação do gasto energético basal do indivíduo e do padrão de acúmulo de gordura corporal foram os estudos realizados por Backhed, publicados em 2004. Backhed percebeu que camundongos *germ free* (sem colonização bacteriana em seu intestino) tinham menor acúmulo de gordura corporal, quando comparados com camundongos convencionais, mesmo consumindo 30% a mais de calorias e tendo um metabolismo de repouso menor (Figura 93.3).

Além disso, Backhed percebeu que quando esses camundongos recebiam transplante de microbiota intestinal de outros camundongos, eles ganhavam mais gordura abdominal, a circulação de citocinas inflamatórias aumentava, como fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), interleuceina-1 (IL-1) e IL-6, havia piora da resistência à insulina e da glicemia de jejum e começavam a apresentar maior acúmulo de gordura no fígado. Quando o transplante era feito com bactérias da microbiota intestinal de camundongos obesos em vez de camundongos magros, todos esses parâmetros se agravavam ainda mais (Figura 93.4).

Com base no resultado desses estudos, percebeu-se que apesar da dieta ser um importante modulador da microbiota intestinal independente do peso corporal, uma vez colonizado com uma microbiota "de obeso", o indivíduo teria propensão muito maior em desenvolver maior obesidade, acúmulo de gordura corporal, ambiente pró-inflamatório com todas as suas consequências metabólicas. Ou seja, entra-se em um ciclo vicioso em que a alimentação hipercalórica e rica em gordura leva à modificação de microbiota, que por sua vez determina maior ganho de peso e obesidade, que vão causar piora ainda maior nos parâmetros metabólicos, levando a um ciclo difícil de ser quebrado.

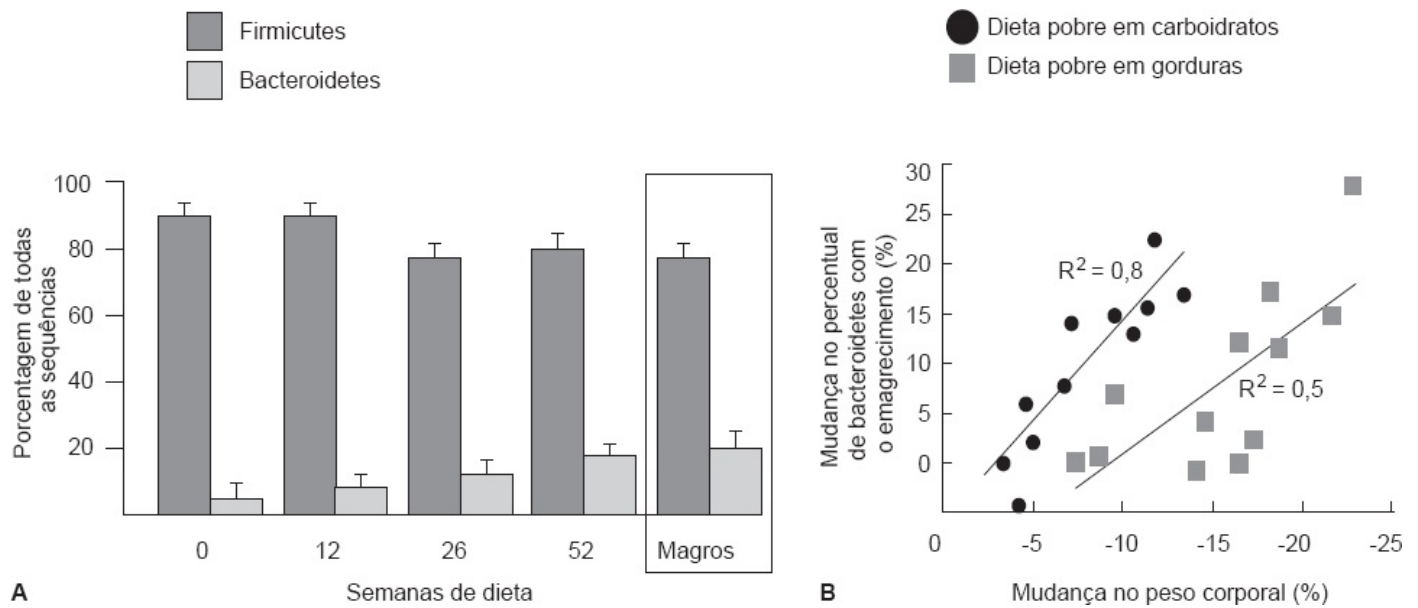



Figura 93.2 A e B. Aumento da proporção de Bacteroidetes e redução da proporção de Firmicutes, à medida que humanos obesos seguem com perda de peso em dieta restritiva, seja ela restrita em carboidratos ou em gordura (o segundo tipo de dieta promoveu perda de peso mais acentuada). Em ambos os grupos, a microbiota intestinal passou a se assemelhar cada vez mais à microbiota intestinal de indivíduos magros, conforme os obesos emagreciam. Adaptada de Ley *et al*., 2006.

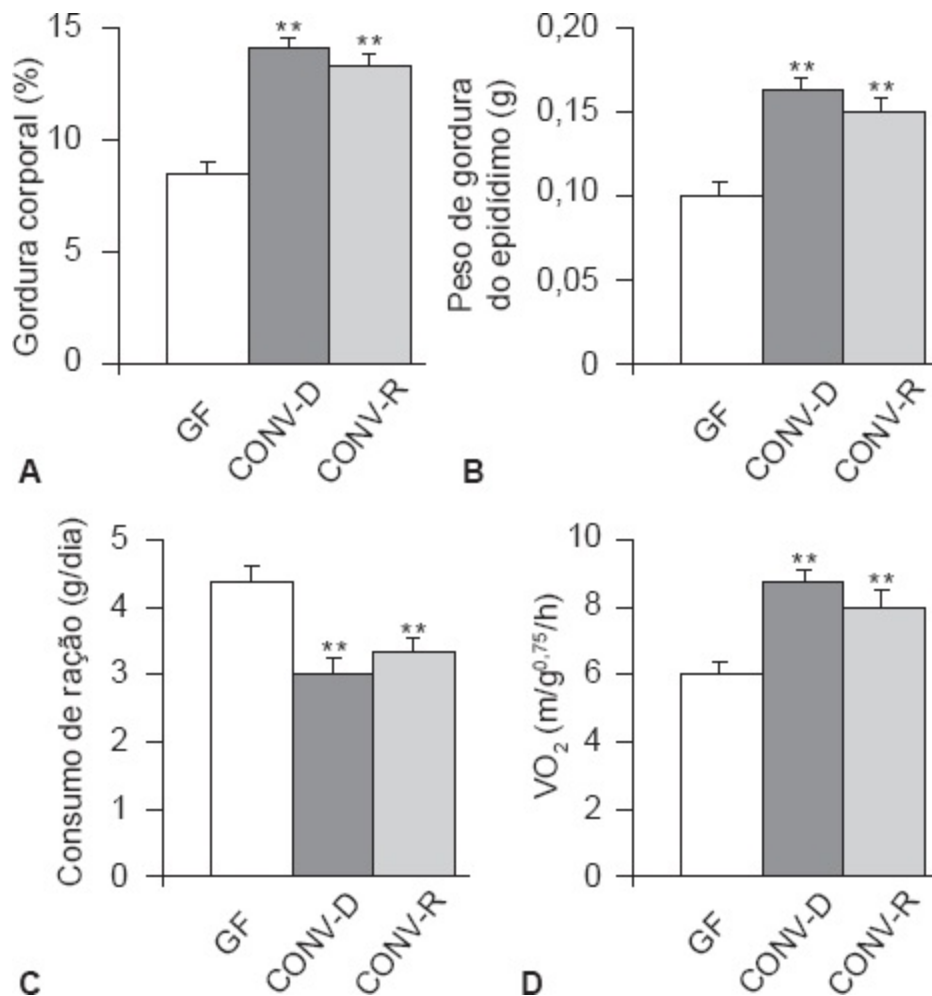



Figura 93.3 **A** a **D.** Estudo de Backhed mostrando três grupos de camundongos de 8 a 10 semanas de idade. O primeiro grupo cresceu *germ free*. O segundo adquiriu a microbiota naturalmente desde o nascimento até a vida adulta (grupo convencional, ou CONV-R). O terceiro grupo, chamado de CONV-D, cresceu *germ free* até a vida adulta, e depois foi colonizado com a microbiota cecal do grupo CONV-R durante 2 semanas. Os três grupos foram analisados quanto ao conteúdo total corporal de gordura, peso da gordura do epidídimo, consumo de ração diária e consumo de oxigênio (O_2). O estudo mostrou que, quanto menor a microbiota intestinal (ou, pelo menos, quanto mais tempo se permaneceu sem a microbiota intestinal natural desses camundongos), menor era a taxa de gordura total e de epidídimo desses animais, menor era o consumo calórico diário e maior a taxa de gasto energético basal diário. Portanto, a microbiota intestinal natural desses camundongos seria desfavorável ao processo de emagrecimento desses animais. Adaptada de Backhed *et al*., 2004.

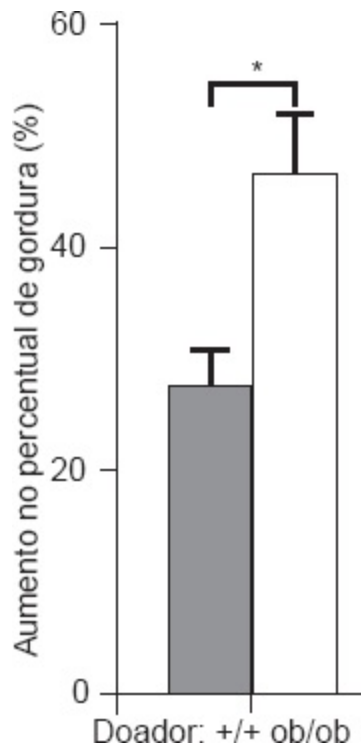



Figura 93.4 Estudos de Backhed mostrando o ganho de gordura corporal apresentado pelos camundongos *germ free* quando recebiam transplante de bactérias intestinais de doadores magros e de doadores obesos. Adaptada de Backhed *et al*., 2004.

Mecanismos promotores de ganho de peso pela microbiota intestinal de obesos

Como a "microbiota dos obesos" consegue fazer o indivíduo ganhar mais peso, ainda que com o mesmo consumo energético?

Uma primeira explicação seria a capacidade da microbiota dos obesos de metabolizar os elementos da dieta de maneira mais eficiente, de modo que maior quantidade de calorias é absorvida e poucas são excretadas nas fezes. Já foi comprovado que as fezes de indivíduos magros contêm maior quantidade de calorias que as dos indivíduos obesos, ainda que a dieta seja a mesma. Ou seja, os magros absorvem uma proporção menor das calorias que comem. Isto é comprovado pela Figura 93.5, extraída do artigo do autor Peter Turnbaugh (2006), que dosou as calorias por gramas de fezes em camundongos magros e obesos submetidos à mesma dieta.

A microbiota intestinal dos obesos tem uma quantidade maior de genes que não

estão presentes no genoma humano, que possibilitam uma melhor digestão de alguns tipos de polissacarídios geralmente não digeríveis pela espécie humana, de modo a conseguir extrair uma quantidade maior de calorias daquele tipo de alimento.

Além disso, a microbiota intestinal de obesos tem menor concentração de bifidobactérias, que são bactérias importantes nas *tight junctions* da barreira epitelial do intestino, controlando sua permeabilidade. Com a redução desse tipo de bactérias, ocorre aumento da permeabilidade intestinal para vários tipos de nutrientes e de toxinas.

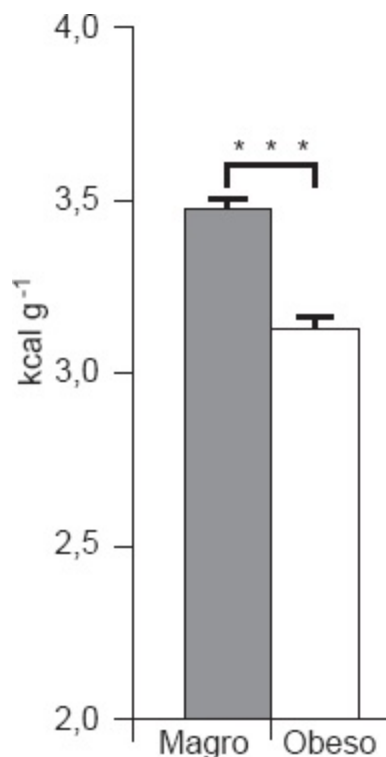



Figura 93.5 Quantidade de quilocalorias (kcal) por grama de maior nas fezes de indivíduos magros do que nas de indivíduos obesos, mesmo quando submetidos à mesma dieta. Adaptada de Turnbaugh *et al*., 2006.

Por fim, as bactérias predominantes na microbiota dos indivíduos obesos são bactérias Gram-negativas, ricas em lipopolissacarídios (LPS) em suas paredes celulares. Com maior permeabilidade intestinal e maior concentração de LPS no lúmen intestinal, torna-se uma regra que indivíduos obesos cursam com maior absorção de LPS para sua circulação sanguínea, apresentando níveis séricos de LPS cerca de 2 a 3 vezes mais elevados do que essas concentrações nos indivíduos magros. Essa

concentração sérica elevada de LPS provoca um estado de “endotoxemia metabólica”, que por sua vez tem diversas consequências ruins, entre elas:

- Maior estímulo à produção de citocinas inflamatórias [níveis séricos mais elevados IL-1, IL-6, TNF-alfa, inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1) observado nos pacientes obesos], produzindo um quadro inflamatório sistêmico que propicia o aparecimento de resistência à insulina, diabetes melito tipo 2, esteatose hepática, acúmulo de gordura visceral, aterosclerose e doenças cerebrovasculares
- O ambiente inflamatório na circulação hipotalâmica causa aumento de fome e reduz a sensação de saciedade, devido a um quadro de resistência insulínica hipotalâmica
- Menor produção de proteínas com ação anti-inflamatória, como peptídio semelhante ao glucagon 2 (GLP-2)
- Maior estresse oxidativo, comprovado pelo aumento do nível de marcadores, como NADPH (nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzido) e STAMP2 (proteína transmembrana-seis de próstata 2)
- Maior atividade inflamatória de macrófagos, comprovado pelo aumento de marcadores de infiltração de macrófagos, como MCP-1 (proteína quimiotática de monócitos 1) e F4/80
- Menor expressão do fator adipocitário induzido pelo jejum (FIAF), causando maior atividade da lipoproteína lipase e, com isso, maior lipólise e maior liberação de ácidos graxos livres para a circulação
- Redução da proteinoquinase ativada por AMP (AMPK) fosforilada em fígado e músculo, reduzindo a metabolização desses ácidos graxos livres e aumentando seu estoque no tecido adiposo, o que induz à lipogênese no fígado sob a forma de esteatose hepática
- Aumento na expressão das enzimas ChREBP (proteína de ligação do elemento de resposta sensível a carboidratos) e SREBP (proteína de ligação do elemento regulador do esterol), responsáveis pela lipogênese hepática *de novo*
- Aumento da vasodilatação do epitélio de revestimento intestinal, aumentando a capacidade de absorção de nutrientes
- Alguns tipos de gorduras alimentares, como o ácido palmítico, que é um tipo de gordura saturada presente principalmente nas carnes vermelhas, também são capazes de se ligar ao mesmo receptor do LPS na membrana celular de macrófagos

e adipócitos, estimulando de maneira direta um maior ambiente inflamatório sistêmico.

Desta maneira, constata-se que o tipo de bactéria predominante na microbiota intestinal é capaz não só de aumentar a absorção de calorias pelo trato gastrintestinal, mas também de reduzir a sua oxidação de gorduras, aumentar sua síntese *de novo* (lipogênese) e seu estoque no tecido adiposo, fígado, gordura visceral e como depósito ectópico de gordura, propiciando um ambiente sistêmico de inflamação e estresse oxidativo, que além de aumentar a fome e reduzir a saciedade, é capaz de causar uma série de comorbidades associadas à síndrome metabólica.

Perspectivas para o tratamento da obesidade baseadas na microbiota intestinal

Pensando em tentar amenizar os efeitos deletérios da microbiota intestinal presente nos camundongos que se alimentam com dietas ricas em gordura, fez-se a tentativa de associar um tratamento antibiótico para verificar quais seriam as consequências da modificação de microbiota intestinal induzida por esse tipo de medicação.

Como resultado, verificou-se no grupo de camundongos com dieta *high fat* que passaram pela antibioticoterapia, uma melhora importante com redução da permeabilidade intestinal, de endotoxemia plasmática, da massa gorda, da esteatose hepática, da resistência à insulina e do estado inflamatório sistêmico. Já no grupo de camundongos que tinham dieta normal, o tratamento com antibióticos não fez nenhuma diferença. Portanto, talvez o uso de antibióticos seja um tratamento adjuvante promissor na associação de outras medidas para perda de peso e melhor controle metabólico em pessoas com alimentação muito gordurosa. No entanto, os estudos ainda se limitam a camundongos, e sabe-se dos efeitos adversos e dos riscos do uso indiscriminado desse tipo de medicação, que por este motivo atualmente ainda não está indicado para essa finalidade (Figura 93.6).

Outra perspectiva de tratamento da obesidade baseada no conhecimento atual sobre a importância da microbiota intestinal na fisiopatologia dessa doença é o uso de probióticos e prebióticos. Os probióticos são microrganismos que podem trazer algum benefício, como o uso de *Lactobacillus paracasei* (que aumentam a expressão de

FIAF),*Lactobacillus gasseri* (reduzem gordura abdominal), *Lactobacillus plantarum* (reduzem o tamanho dos adipócitos) e VSL3 (uma mistura de oito cepas de microrganismos, que reduzem esteatose hepática, resistência à insulina e ambiente inflamatório). Já os prebióticos são compostos não digeríveis que estimulam seletivamente o crescimento de determinadas cepas de bactérias vantajosas no cólon, como o uso de fruto-oligossacarídios (que causam aumento das bifidobactérias e com isso causam melhor tolerância à glicose, reduzem a permeabilidade intestinal e a endotoxemia, aumentam GLP-2 e reduzem as citocinas inflamatórias) e de oligofrutose (que reduz esteatose e depósito de gordura visceral).

No entanto, até o momento ainda não há um papel estabelecido para o uso de antibióticos, probióticos nem prebióticos para modular a microbiota intestinal humana como tratamento da obesidade. Apesar de seu uso em ratos parecer ter benefício, o uso em humanos ainda está em estudo.

Considerações finais

Ter um conhecimento a respeito da importância da microbiota intestinal na fisiopatologia e na perpetuação da obesidade se torna um ponto bastante interessante, uma vez que desperta a possibilidade de desenvolvimento futuro de novos alvos terapêuticos para o tratamento do excesso de peso e de suas consequências metabólicas.

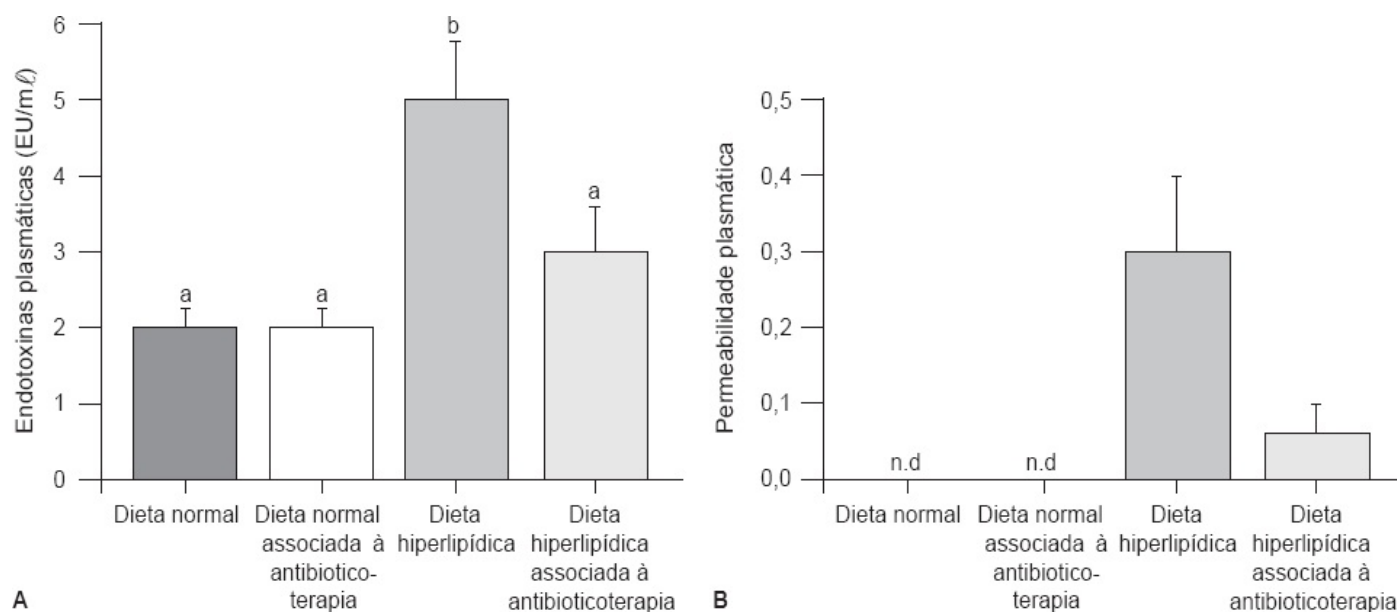



Figura 93.6 **A** e **B.** Tratamento com antibióticos causando mudança na permeabilidade intestinal e na endotoxemia plasmática em camundongos submetidos à dieta hiperlipídica. Adaptada de Cani *et al*., 2008.

Sugestões de leitura

Backhed F et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *PNAS.* 2004;101(44).

Cani PD et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet - Induced obesity and diabetes in Mice. *Diabetes.* 2008;57.

Cani PD et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes.* 2007;56.

Leber B et al. The influence of probiotic supplementation on gut permeability in patients with metabolic syndrome: ar open label, randomized pilot study. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2012,66(10).

Ley RE et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature.* 2006;444:1022-3.

Ley RE et al. Obesity alters gut microbial ecology. *PNAS.* 2005;12(31).

Pistelli GC, Da Costa CEM. Bactérias intestinais e obesidade. *Revista Saúde e Pesquisa*. 2010;3(1):115-9.

Rodrigues A. Microbiota intestinal e sua possível relação com a obesidade. *ABESO.* 2011;53.

Tsukumo DM, Carvalho BM, Carvalho-Filho MA, Saad MJA. Translational research into gut microbiota: new horizo in obesity treatment. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009;53(2).

Turnbaugh PJ et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006;444:1027-31.

Vrieze A at el. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology.* 2012;143(6):913-6.

Seção

8

Lipídios

- Patrícia Sales
- Tassiane Alvarenga
- Larissa Pereira Marcon

94

Lipídios, Lipoproteínas e Apolipoproteínas

Introdução

Os lipídios são substâncias orgânicas caracterizadas pela insolubilidade no meio aquoso. São representados, principalmente, pelos ácidos graxos livres (AGL) triglicerídios, fosfolipídios, colesterol livre e colesterol esterificado, sendo importantes por desempenhar funções vitais no organismo, como:

- Ofertar energia para as células
- Fornecer material para síntese de hormônios esteroides, vitaminas lipossolúveis e componentes da bile e das membranas celulares
- Atuar como sinalizadores em vias metabólicas e reações bioquímicas intracelulares (na forma de prostaglandinas, leucotrienos e tromboxanos).

Tipos de lipídios

■ Ácidos graxos livres

Os AGL são lipídios simples, formados por uma cadeia de carbonos ligada a átomos de hidrogênio até um grupamento carboxiterminal. A cadeia de carbonos pode ser curta, média ou longa, com ligações simples ou duplas (denominadas insaturações) entre esses carbonos, configurando assim os chamados ácidos graxos saturados ou insaturados, respectivamente.

O ácido graxo saturado tem todas as ligações simples entre os carbonos e, tridimensionalmente, se apresenta como uma molécula linear no espaço, em um único plano. Já o ácido graxo insaturado tem uma ou mais ligações duplas entre os carbonos e, tridimensionalmente, sua molécula se apresenta tortuosa no espaço, em mais de um plano, ou seja, ocupa mais espaço do que o ácido graxo saturado. As ligações duplas

(denominadas insaturações) da molécula podem se romper, permitindo a quebra e a oxidação do ácido graxo.

- Ácidos graxos saturados:
  - Láurico (coco, carne): 12 carbonos
  - Mirístico (leite, manteiga): 14 carbonos
  - Palmítico (óleo de dendê, azeite de palma, carne): 16 carbonos
  - Esteárico (chocolate, gordura do cacau): 18 carbonos
- Ácido graxo monoinsaturado (apenas uma ligação dupla):
  - Ômega 9 (ácido oleico – azeite)
- Ácidos graxos poli-insaturados (mais de uma ligação dupla):
  - Ômega-3: DHA – ácido docosa-hexaenoico, EPA – ácido eicosapentaenoico (salmão, atum) e alfalinolênico (óleo de canola, linhaça)
  - Ômega-6 (ácido linoleico – óleo de milho, soja e girassol; e araquidônico)
- Ácido graxo *trans*.

Ácidos graxos *trans* são ácidos graxos insaturados nos quais os átomos de hidrogênio das ligações duplas encontram-se em lados opostos da molécula. São formados pelo processo de hidrogenização, que converte óleos vegetais (líquidos) em gordura sólida. Normalmente, os ácidos graxos estão na conformação *cis*, ou seja, os átomos de hidrogênio dos carbonos que fazem a ligação dupla ficam ambos do mesmo lado da molécula. Somente uma pequena porção de ácidos graxos *trans* pode ser encontrada naturalmente em carnes e leites. A molécula *trans* tem conformação linear, mais rígida, aumentando a interação entre as moléculas. São mais estáveis e resistentes aos processos oxidativos e têm um ponto de fusão mais alto que a forma *cis*. São encontradas em muitos alimentos industrializados, principalmente alimentos crocantes. Aumentam o colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) e reduzem o colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c).

Dentro de uma molécula de LDL cabem poucas moléculas de ácidos graxos insaturados (pois têm conformação tridimensional que ocupa muito espaço), mas muitas de ácidos graxos saturados (moléculas menos espaçosas, que conseguem se agrupar em maior quantidade em menor espaço). O consumo de grande quantidade de ácido graxo insaturado causa maior expressão dos receptores celulares para captação de LDL

(denominados receptores BE), enquanto o consumo de ácido graxo saturado reduz a expressão celular desses receptores (de modo a reduzir a captação celular de LDL). Por essa razão, pode-se concluir que o consumo de gordura saturada causa aumento do LDL-c (pelo maior número de moléculas de ácido graxo dentro de cada partícula de LDL e maior acúmulo de moléculas de LDL no plasma em decorrência de sua menor captação periférica pelas células via receptor BE), enquanto o consumo de gordura insaturada reduz LDL-c (menos ácidos graxos dentro de cada partícula de LDL e menor quantidade de partículas no plasma em razão da maior captação via receptor BE).

Triglicerídios

Os ácidos graxos podem circular livres no plasma, porém a maior parte encontra-se na forma de triglicerídios, que são moléculas com três cadeias de ácidos graxos conectados a um glicerol. O tipo de ácido graxo varia principalmente de acordo com a dieta do indivíduo, podendo predominar ácidos graxos saturados ou insaturados. O triglicerídio tem função basicamente energética.

Fosfolipídios

Os fosfolipídios são formados por um glicerol ligado a dois ácidos graxos. No terceiro local de ligação, há um átomo de fósforo e uma molécula carregada eletricamente. Essa composição garante a presença de dois polos nos fosfolipídios: um hidrofílico, formado pelos fosfatos, e um hidrofóbico, formado pelas duas cadeias de ácidos graxos. São muito importantes para a formação da membrana plasmática das células, dando fluidez a essas membranas.

Colesterol

Embora seja quimicamente classificado como um álcool, o colesterol é altamente solúvel em gorduras principalmente na sua forma esterificada. É formado por quatro anéis de carbono, originando uma estrutura muito rígida. Tem origem animal. Pode estar livre (desesterificado) ou ligado a um ácido graxo (esterificado):

- Colesterol esterificado: mais hidrofóbico e muda seu ponto de fusão, cristalizando-s É a forma de colesterol que fica estocada no interior das lipoproteínas plasmáticas
- Colesterol não esterificado: é a forma livre do colesterol, biologicamente ativa. Não está ligado a nenhuma cadeia de ácido graxo. É a forma mais importante de

colesterol no meio intracelular, disponível para ser utilizado pela célula para a síntese de hormônios e ácidos biliares, para formação da membrana plasmática, entre outras possíveis funções.

A maior parte das gorduras na dieta está sob a forma de triglicerídios e não de colesterol. O colesterol alimentar diário se limita geralmente a cerca de 300 a 400 mg/dia. Portanto, a maior parte do colesterol que há no organismo é proveniente da própria síntese intracelular pelas células que vão utilizá-lo, enquanto a menor contribuição provém do colesterol dietético.

A maior parte do conteúdo de colesterol de uma célula é o colesterol livre não esterificado, que é a forma metabolicamente ativa. Já nas lipoproteínas do sangue, a maior parte do colesterol encontra-se esterificada, para permitir seu melhor transporte, pois com a esterificação, o colesterol se torna mais hidrofóbico, formando cristais, o que favorece a migração para dentro da partícula de lipoproteína, que é o seu centro apolar. Caso não seja esterificado, ele fica mais hidrossolúvel, dissolvendo-se no plasma e saindo de dentro da partícula de lipoproteína, portanto não pode ser transportado:

- Acetilcolesterol acetiltransferase (ACAT): enzima que esterifica o colesterol no intracelular
- Lecitina-colesterol aciltransferase (LCAT): enzima que esterifica o colesterol no plasma
- Colesterol éster hidrolase neutra (CEHN): enzima que desesterifica o colesterol.

Lipoproteínas

As lipoproteínas constituem agregados macromoleculares de lipídios com proteínas (chamadas apolipoproteínas), formando estruturas que têm uma porção hidrofóbica central (muitos triglicerídios e colesterol esterificado) e uma porção hidrofílica periférica (fosfolipídios e apolipoproteínas). Apresentam como principal função o transporte de lipídios na circulação sanguínea para fornecê-los às células da periferia (Figura 94.1).

Apo = apolipoproteína = apoproteína

É o nome dado à proteína que entra na constituição das lipoproteínas. Funções: dar hidrofilidade, formar um arcabouço estrutural da lipoproteína e prover direcionamento metabólico (ligar-se a receptores específicos).

Existem cinco grandes tipos de lipoproteínas em nosso organismo. Estas são classificadas de acordo com o tipo de Apo que as formam, com a proporção de triglicerídios, de colesterol e de proteínas na sua constituição, conforme seu tamanho e sua densidade (quanto maior a quantidade de gordura, maior o tamanho e menor a densidade da lipoproteína). São elas: quilomícrons (QM), lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), lipoproteína de densidade intermediária (IDL), LDL e HDL.

O que determina qual é o tipo de lipoproteína é principalmente o tipo de Apo que entra na sua constituição e a proporção de colesterol e de Apo dentro da partícula de lipoproteína. O QM é a maior partícula porque tem grande proporção de gorduras e pouquíssima proteína. A HDL é pequena por ser rica em proteínas e conter pequena quantidade de gordura.

Quilomícrons

Os QM são as maiores e menos densas partículas de lipoproteínas. São formados por 90% de TG provenientes da dieta, e o restante de uma combinação de colesterol, fosfolipídios e Apos (Apo B48, A, C e E). São grandes (1 μm = 1/7 do diâmetro de uma hemácia) e pouco densos (1,006 g/mℓ). Sintetizados nos enterócitos e liberados para a circulação linfática, até serem despejados no ducto torácico para a circulação sistêmica, onde serão hidrolisados pelas LPL (lipoproteínas lipases) dos vasos sanguíneos.

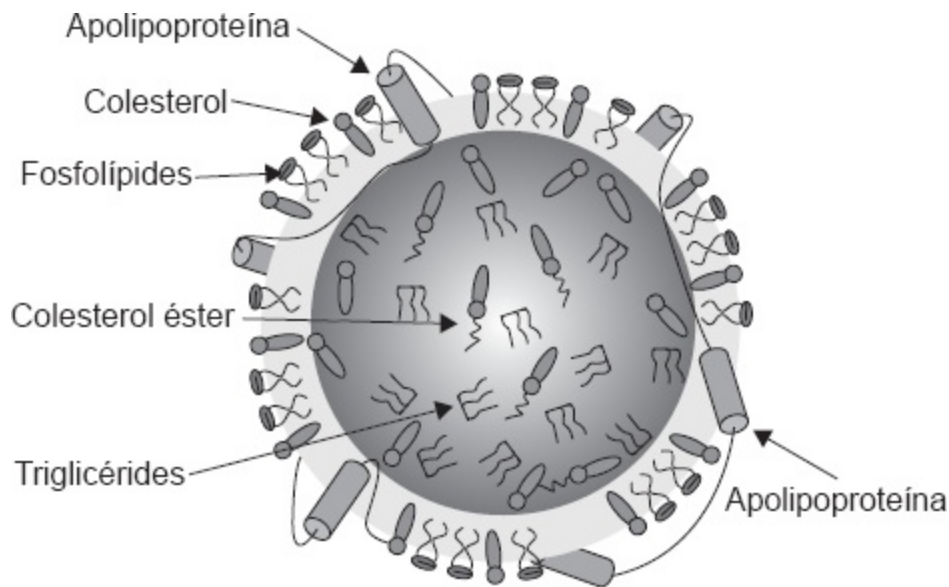



Figura 94.1 Estrutura das lipoproteínas.

Lipoproteínas de densidade muito baixa

As VLDL são de tamanho menor que os QM, mas ainda com densidade bem baixa (1,006 g/mℓ), igual ou somente um pouco maior que a do QM. Formadas no fígado, têm 60% de triglicerídios, 10% de Apos (B100, A, C e E), e o restante de colesterol e fosfolipídios. Exerce a função de transportar o excesso de lipídios que chega ao fígado para a circulação sistêmica. São hidrolisados perifericamente pela LPL, que retira suas moléculas de TG, e recebem colesterol perifericamente por ação da enzima CETP (proteína de transferência do colesterol esterificado), que faz trocas de colesterol e triglicerídios entre as VLDL e as LDL e HDL. Portanto, essas moléculas vão sendo modificadas ao longo de sua vida, reduzindo progressivamente a quantidade de TG e de apolipoproteínas e aumentando a quantidade de colesterol, até se transformarem em uma molécula de IDL.

Lipoproteína de densidade intermediária

A IDL representa uma molécula de VLDL que já perdeu uma parte dos seus triglicerídios e ganhou um pouco de colesterol, tornando-se uma molécula intermediária quanto ao seu peso e densidade (1,006 a 1,019 g/mℓ), quando se compara a VLDL com a LDL.

Lipoproteína de baixa densidade

A LDL é a via final da VLDL, quando esta molécula já perdeu grande parte d‹ triglicerídios (que agora só consistem em 10% dessa lipoproteína) e ganhou quantidade significativa de colesterol pela CETP (agora o colesterol corresponde a 40% da molécula). Além de colesterol e triglicerídios, contém 20% de fosfolipídios e 20% da sua única proteína, a apo B100 (presente em uma proporção de apenas uma molécula de Apo B100 para cada molécula de LDL). A LDL já perdeu todas as outras apos que a VLDL tinha (Apos A, C e E, e ficou apenas com uma única partícula de Apo B100). A densidade é de 1,019 a 1,063 g/mℓ. É a principal transportadora de colesterol no organismo. Por ser uma molécula pequena, é capaz de entrar no interior das células e ser oxidada no interior do endotélio, sendo, por isso, considerada uma partícula muito aterogênica.

- Lipoproteína (a): é uma molécula de LDL na qual a Apo B100 se liga covalentement a uma Apo (a), produzida pelos hepatócitos, conforme determinação genética. Como a Apo (a) tem estrutura semelhante à do plasminogênio, tem efeito trombogênico e é extremamente aterogênica, mais que a LDL. A densidade é de 1,050 a 1,0120 g/mℓ. Ainda não se sabe muito bem como ocorre essa ligação entre a Apo B100 e a Apo (a). A Apo (a) não é removida pelos receptores BE, apenas pelos rins da circulação.

Lipoproteína de alta densidade

A HDL é uma molécula pequena e densa (1,063 a 1,210 g/mℓ), composta de 50% de proteínas (Apo A1 e outras Apos), 20% de fosfolipídios e 20% de colesterol. Tem a função de penetrar no endotélio e remover o excesso de colesterol que se deposita nas placas (remove o colesterol livre de dentro dos macrófagos e também do interior de várias células). Faz o transporte reverso desse colesterol para o fígado, além de ter também algumas outras funções no organismo (p. ex., funções anti-inflamatória e antitrombótica). Pode ser subdividida em pré-beta HDL (densidade 1,210 g/mℓ), HDL 3 (1,125 g/mℓ) e HDL 2 (1,063 a 1,125 g/mℓ), conforme vão capturando colesterol da periferia e diminuindo sua densidade. A Figura 94.2 ilustra o tamanho e a densidade das proteínas.

Apolipoproteínas

- Apo A: são as principais constituintes de HDL-c (principalmente a Apo A1) Removem o colesterol das outras células e das outras lipoproteínas para levar ao fígado (transporte reverso do colesterol). Além disso, apresentam ações anti-inflamatória, antioxidante e antitrombótica, aumentam a sensibilidade à insulina, a secreção pancreática de insulina, a oxidação de ácidos graxos e a produção de óxido nítrico pelo endotélio (ação vasodilatadora). A Apo A1 ativa a LCAT e a remoção de colesterol celular. A Apo A2 inibe a ligação da Apo E aos receptores e talvez a remoção celular de colesterol. Sua expressão elevada produz hiperlipidemia combinada e resistência à insulina

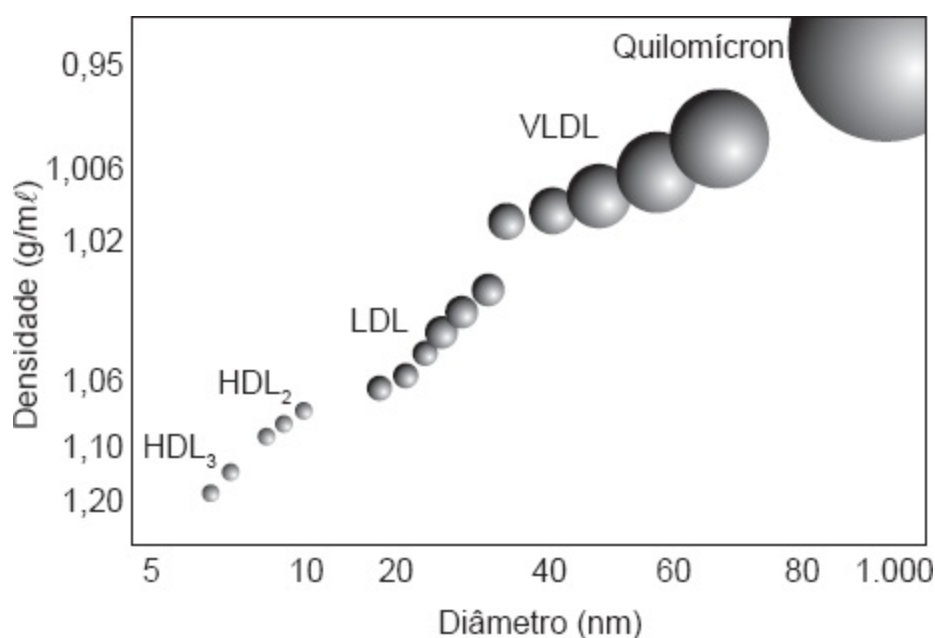



Figura 94.2 Tamanho e densidade das lipoproteínas.

- Apo B: são as Apos estruturais mais importantes. A maior parte (95%) das Apo B n organismo são Apo B100, uma proteína muito grande, que participa da formação dos VLDL, IDL e LDL. Cada lipoproteína dessas contém apenas um Apo B100. J os QM são formados por Apo B48, que é uma proteína menor, mas que também está presente na proporção de apenas uma molécula de Apo B48 para cada molécula de QM. As Apo B são reconhecidas pelos receptores BE, e o grau de afinidade para esse receptor dependerá também da presença das Apo E. A razão colesterol total/Apo B pode dar uma ideia do tamanho das partículas de LDL. Partícula menores são mais aterogênicas

- Apo C: servem para modular a atividade da LPL. A Apo C1 não interfere nessa atividade; a Apo C2 ativa a LPL; a Apo C3 inibe a LPL. A insulina ativa a Apo C2 e inibe a Apo C3. Na resistência à insulina, ocorre redução da Apo C2 e aumento da Apo C3, de modo que a LPL passa a funcionar menos, permitindo o acúmulo de QM e de VLDL, causando hipertrigliceridemia. Além disso, a principal causa de hipertrigliceridemia familiar é a mutação que causa deficiência de Apo C2. Existem também outras causas de hipertrigliceridemia familiar menos comuns, como mutação da LPL ou outras
- Apo E: aumenta afinidade da Apo B ao receptor BE, facilitando a remoção de colesterol pelo fígado e pelas células periféricas. A Apo E é uma proteína polimórfica na população. Existem três alelos (Apo E 2, 3 e 4). Cada indivíduo vai ter a combinação de dois desses alelos, de seis combinações diferentes possíveis. Cerca de 60% é E3/E3, e apenas 1% é E2/E2. O alelo E2 é o que apresenta menor afinidade pelo receptor BE e também pela LPL. Já a Apo E4 é a que tem maior afinidade pelo receptor BE e pela LPL. A Apo E3 produz um fenótipo intermediário entre os dois anteriores. Pacientes com o genótipo E2/E2 podem ser portadores da disbetalipoproteinemia, caracterizada pelo acúmulo de lipoproteínas ricas em Apo E (QM, VLDL, remanescentes), que passam a ser captadas muito lentamente pelo fígado e também lentamente metabolizadas pela LPL
- Apo (a): liga-se de forma covalente a Apo B da LDL, formando a lipoproteína (a), q é extremamente aterogênica e pró-inflamatória.

Sugestões de leitura

Davis Jr HR, Altmann SW. Niemann-Pick C1 like 1 (NPC1L1) an intestinal sterol transporter. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1791(7):679-83.

Koschinsky ML. Lipoprotein(a) and atherosclerosis: new perspectives on the mechanism of action of an enigmatic lipoprotein. *Curr Atheroscler Rep*. 2005;7(5):389-95.

Koschinsky ML, Marcovina SM. Structure-function relationships in apolipoprotein(a): insights into lipoprotein(a) assembly and pathogenicity. *Curr Opin Lipidol*. 2004;15(2):167-74.

Mansbach CM, Siddiqi SA. The biogenesis of chylomicrons. *Annu Rev Physiol*. 2010;72:315-33.

Otokozawa S et al. Fasting and postprandial apolipoprotein B-48 levels in healthy, obese, and hyperlipidemic subjects. *Metabolism*. 2009;58(11):1536-42.

Quintão RC et al. *Lipídios: do metabolismo a aterosclerose*. 2011. p. 1 a 66.

Van Dijk KW et al. The role and mode of action of apolipoproteins CIII and AV: synergistic actors in triglyceride metabolism? *Curr Opin Lipidol.* 2004;15(3):239-46.

95

Ciclo das Lipoproteínas no Organismo

Introdução

Geralmente, 98% da gordura da dieta é formada por triglicerídios, compostos na sua maioria por ácidos graxos de cadeia longa, com mais de 16 carbonos. A minoria da gordura da dieta é composta por colesterol. O colesterol proveniente da dieta geralmente não passa de 300 mg/dia, enquanto o proveniente da bile é de cerca de 1.000 mg/dia.

No intestino, a gordura ingerida se soma ao colesterol, aos fosfolipídios dos sais biliares e aos lipídios provenientes da descamação celular de enterócitos. Todos esses lipídios precisam ser digeridos e absorvidos pela mucosa intestinal.

No lúmen intestinal, os triglicerídios são digeridos pelas lipases gástrica, pancreática e intestinal, sendo convertidos em moléculas mais simples, os ácidos graxos e glicerol, que serão absorvidos passivamente ao longo do lúmen intestinal ao se ligarem às proteínas ligadoras de lipopolissacarídios (LBP). A absorção de colesterol ocorre 50% de forma passiva no duodeno e jejuno, e 50% de forma ativa no íleo. O transportador *NPC1L1* (proteína Niemann-Pick C1L1), que é inibido pelo medicamento ezetimibe, contribui para o transporte facilitado do colesterol para o interior dos enterócitos. Os ácidos biliares são absorvidos de forma ativa no íleo terminal, pelos transportadores intestinais de ácidos biliares (IBAT), que são regulados por retroalimentação negativa.

Uma vez absorvido pelos enterócitos, o colesterol será esterificado pela enzima ACAT2 (acetilcolesterol acetiltransferase 2). Os ácidos graxos e o glicerol são novamente agrupados no intracelular, formando triglicerídios. A enzima *MTP* (proteína de transferência microssomal de lipídios) faz a transferência dessas moléculas de triglicerídios, fosfolipídios, colesterol livre e esterificado para dentro do retículo endoplasmático dos enterócitos, onde ocorre o empacotamento desses lipídios

(principalmente dos triglicerídios, que são os que chegam em maior quantidade) com as apolipoproteínas (apo) *B48*, podendo haver também inclusão de uma parcela menor de apo A, C e E, formando as moléculas de quilomícrons (QM). Quanto maior a quantidade de ácidos graxos insaturados, maior será o tamanho dos QM. Os QM vão para o aparelho de Golgi e depois são liberados nos ductos linfáticos. Uma vez na linfa, circulam até atingirem o ducto torácico e alcançarem a circulação sanguínea. O único lugar do organismo capaz de produzir apo B48 é o intestino, que é, portanto, o único local do corpo produtor de QM.

Uma vez na corrente sanguínea, o QM será hidrolisado pela enzima lipoproteína lipase (LPL), que fica na matriz do endotélio vascular. A LPL é uma enzima cuja atividade é estimulada diretamente pela insulina e pela apo C2 e inibida pela apo C3. Na resistência à insulina, ocorre redução da atividade da apo C2, aumento da atividade da apo C3 e redução direta da atividade da LPL. Como a LPL metaboliza tanto QM quanto lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), quando ocorre redução da atividade da LPL (seja por alguma mutação inativadora ou um quadro de resistência à insulina, p. ex.), gera-se um acúmulo de proteínas ricas em triglicerídios dentro do plasma (QM e VLDL) e, dessa maneira, a hipertrigliceridemia.

À medida que a LPL metaboliza as moléculas de QM e VLDL, ocorre liberação de ácidos graxos livres (AGL), glicerol e fosfolipídios no sangue. Estas partículas podem ser captadas por células como adipócitos (para estoque), hepatócitos ou qualquer outra célula do corpo que precise de uma fonte energética para oxidação. Após cerca de 2 a 4 h da ingestão alimentar, os QM normalmente já foram todos hidrolisados e se tornam *QM* remanescentes, que são rapidamente captados pelo fígado via receptores BE ou via receptores para remanescentes (chamados receptores LRP1). A insulina aumenta a concentração desses receptores na membrana dos hepatócitos. Na resistência à insulina, há menos receptores LRP1 e, portanto, menos captação das partículas ricas em triglicerídios. Dentro do fígado, os QM remanescentes serão degradados em seus componentes essenciais (AGL, glicerol, colesterol livre e esterificado, aminoácidos etc.), que serão utilizados para a síntese de outras lipoproteínas.

O fígado passa, a partir da ação da *MPT*, a sintetizar novas lipoproteínas ricas em triglicerídios, que são as chamadas *VLDL*. São lipoproteínas ricas em triglicerídios, com uma molécula de apo B100 por partícula, além de outras apos (apo A, C e E). Para

sintetizar as VLDL, o fígado precisa ter uma produção constitutiva de apo B100. A insulina inibe a expressão e síntese dessa proteína. Em situações de jejum ou resistência à insulina, ocorre aumento da expressão de apo B100 e, portanto, maior produção de VLDL, contribuindo para hipertrigliceridemia à custa de VLDL.

A VLDL, uma vez formada, cai direto na circulação sanguínea e será também metabolizada pela LPL, que hidrolisa os triglicerídios da molécula de VLDL convertendo-a em moléculas de lipoproteína de intensidade intermediária (IDL) e depois de lipoproteína de baixa densidade (LDL). Nesse processo de transformação, o principal evento é a perda progressiva de triglicerídios pela ação da LPL, mas ocorre também perda de apos A, C e E (porque são proteínas menores, mais hidrofílicas e vão saindo dessa molécula) e fosfolipídios, e ganho de moléculas de colesterol [porque a enzima plasmática CETP (proteína de transferência de colesterol esterificado) vai transferindo colesterol de outras lipoproteínas para VLDL e IDL, formando as moléculas de LDL].

Dessa maneira, a molécula de LDL tem apenas uma molécula de apo B100 por partícula (pode ter algumas outras apos em menor quantidade), poucos triglicerídios e muito colesterol. É a lipoproteína mais enriquecida em colesterol, e sua principal função é o transporte de colesterol para as células da periferia, que expressam receptores BE. O fígado também tem receptores BE em grande quantidade e também pode captar esse LDL-c de volta. Mutações da apo B ou do receptor BE podem ser responsáveis por hipercolesterolemia à custa de aumento de LDL-colesterol, pois o LDL-c não pode ser captado pelas células e, portanto, se acumula no sangue.

Quando as moléculas de QM e de VLDL vão sendo progressivamente metabolizadas pela LPL, elas se tornam pobres em triglicerídios, de modo que vão ficando “murchas” e começa a haver sobra de membrana plasmática. Este excesso vai sendo desligado da molécula e formando moléculas de HDL. Ou seja, a metabolização dos QM e da VLDL dá origem a moléculas de HDL. E em situações em que essa metabolização está deficiente, como na resistência à insulina, ocorre então acúmulo de triglicerídios, presentes nas moléculas de QM e VLDL, e redução do HDL-colesterol (HDL-c), que passa a ser formado em menor quantidade. A Figura 95.1 mostra o ciclo das proteínas no organismo.

Ciclo do colesterol no organismo

O colesterol desempenha diversas funções em nosso organismo, destacando:

- Biossíntese de membranas
- Síntese de hormônios esteroides adrenais (a adrenal é o órgão mais denso em receptores BE no organismo) e gonadais
- Síntese de vitamina D
- Síntese de ácidos biliares.

A maior parte do colesterol presente dentro de cada célula origina-se da própria síntese intracelular, e a menor parte é captada da circulação. A adrenal é capaz de sintetizar colesterol no intracelular em condições em que não é possível captá-lo da circulação em quantidade suficiente para a síntese dos seus hormônios esteroides.

O colesterol sintetizado no intracelular vem da acetilcoenzima A (acetil-CoA), que se transforma em acetoacetil-CoA, e posteriormente em beta-hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA). Este último vai produzir ácido mevalônico por meio da 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA redutase (HMG-CoA redutase), que é a enzima-chave para a síntese intracelular do colesterol. O mevalonato é transformado, após sucessivas condensações, em colesterol. Diante da inibição da HMG-CoA redutase, por exemplo pelas estatinas, ocorre redução da síntese do colesterol intracelular, de modo que a célula passa a expressar mais receptores BE para captar mais colesterol da circulação sistêmica, sendo este o principal mecanismo pelo qual as estatinas conseguem causar redução do nível sérico de colesterol.

A estatina bloqueia a HMG-CoA redutase, reduzindo a síntese intracelular do colesterol e aumentando a expressão de receptores BE em todas as células, de modo a aumentar a captação do colesterol da circulação. Com isso, diminui o LDL-c, além de reduzir a expressão da ACAT, enzima que esterifica o colesterol no intracelular e aumenta o seu armazenamento.

LRP
ApoE
QM-rem
BE
ApoB48
Músculo esquelético
AG
LPL
Gordura
alimentar
ApoE
Tecido adiposo
ApoCII
QM
ApoCIII
ApoB48
A
Macrófago
QM
1
LPL
2
CE
6
Receptores Scavenger
CE
Intestino
CE
QM
REM
Fígado
B/E
E
SR-B1
LLH
Célula periférica
B/E
3
5
VLDL
IDL
LDL
B/E
4
LPL
LPL
CE
CL
B

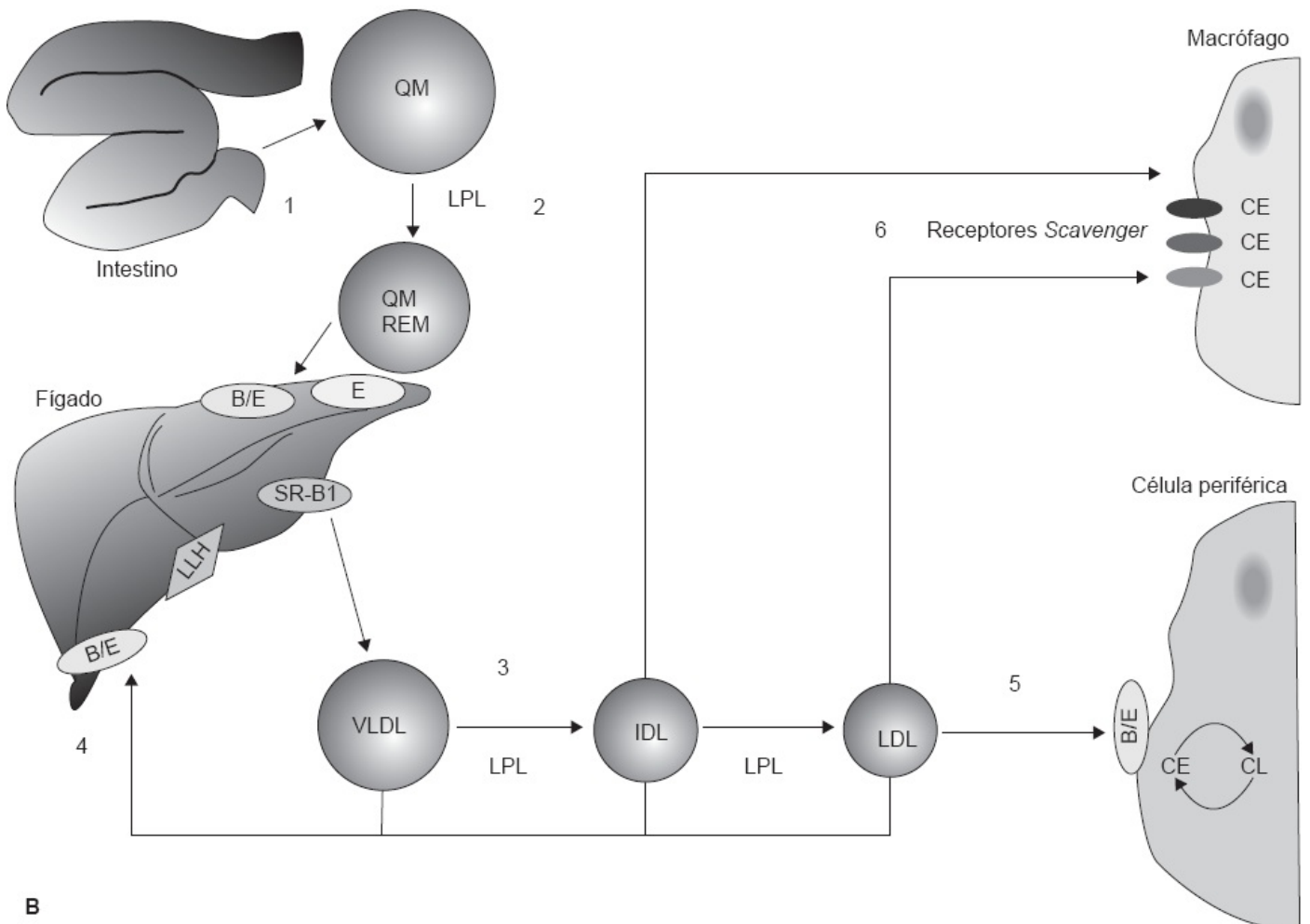
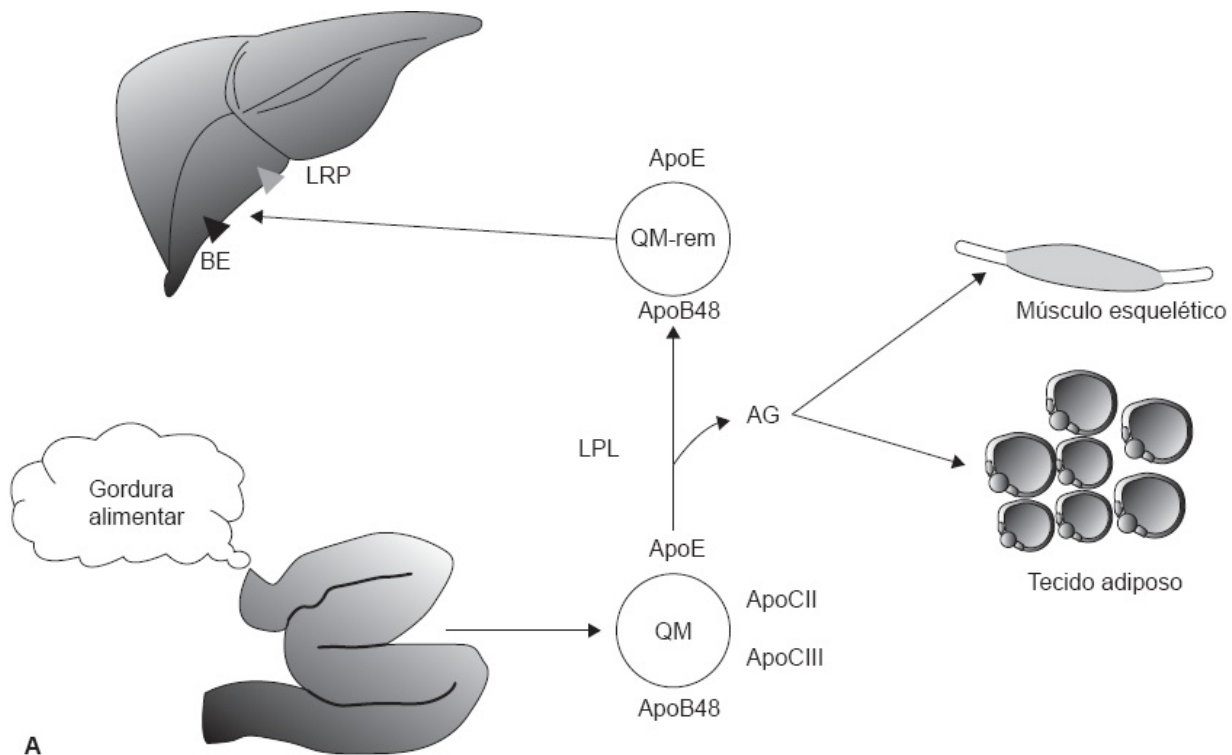



Figura 95.1 **A** e **B.** Ciclo das lipoproteínas no organismo. AG = ácidos graxos; BE = receptor BE (receptor de partículas de LDL-c); CE = colesterol esterificado; CL = colesterol livre; LLH = lipoproteína lipase hepática; LPL = lipoproteína lípase; LRP = receptores para remanescentes; QM = quilomícrons; QM-rem = quilomícrons remanescentes; SR-B1 = receptor *scavenger* classe B1. Adaptada de Quintão, 2011.

Para a célula captar LDL-c, ela precisa ter receptores BE na membrana plasmática ou alguns outros tipos de receptores, como LRP1 ou E. Esses receptores ficam em cavidades revestidas por proteínas chamadas clatrinas. Dentro destas cavidades, é necessário que haja proteína *ARH* (receptor da hipercolesterolemia autossômica recessiva), que é essencial para manter a estabilidade da ligação do receptor BE com LDL-c. Depois que LDL-c se liga no receptor BE, com ajuda da ARH, a cavidade revestida é internalizada sob a forma de endossomo, que precisa ser todo revestido pela clatrina para manter a estabilidade. Esse endossomo se liga a um lisossomo, que traz enzimas que vão degradar a LDL para garantir o aproveitamento do colesterol dentro da célula. As LDL são degradadas em aminoácidos, ácidos graxos, glicerol e colesterol, que são aproveitados pela célula.

Uma vez no intracelular, o colesterol será esterificado pela ACAT para ser armazenado dentro da célula na forma de gotículas e evitar que fique na sua forma livre, causando toxicidade e estresse celular. Se a célula apresentar defeito na ACAT, ou se não conseguir esterificar todo o colesterol que entra no seu interior, acumula colesterol livre no intracelular. Este excesso de colesterol livre pode entrar nas membranas plasmáticas, mudando sua composição, fluidez e funcionalidade, causando estresse de retículo endoplasmático e morte celular. Deve ocorrer um equilíbrio muito grande entre a concentração de colesterol esterificado e livre dentro da célula. O colesterol livre em excesso deve ser esterificado pela ACAT e, quando ocorre sua redução, o colesterol estocado deve ser desesterificado pela enzima *CEHN* (colesterol éster hidrolase neutra), para que ele possa ser utilizado pela célula para suas funções biológicas.

A fluidez da membrana depende da sua proporção de colesterol e fosfolipídios, além do tipo de ácido graxo que compõe esses fosfolipídios, pois quanto maior o número de carbonos e mais insaturações no ácido graxo, mais rígido ele é. Em situações em que existe muito colesterol na membrana dos retículos endoplasmáticos,

pode ocorrer rigidez da membrana, não possibilitando a passagem adequada do cálcio, e desse modo a produção de proteínas fica prejudicada dentro desses retículos. Nestas situações, a célula começa a formar algumas proteínas malformadas. Geralmente, proteínas malformadas são destruídas pelos proteossomos intracelulares. No entanto, caso haja acúmulo muito grande de proteínas malformadas que não conseguem ser destruídas pelos proteossomos, a célula pode sofrer apoptose. É o que ocorre em muitos macrófagos, que sofreram apoptose e se transformaram em células espumosas nas placas ateroscleróticas dos vasos sanguíneos.

O macrófago expressa quantidades diminutas de receptores BE, mas apresenta receptores *scavenger*, capazes de captar várias partículas, como células mortas, microrganismos e LDL oxidada, glicada ou carbamilada, além de receptores de anticorpos, que também conseguem captar partículas de LDL modificadas ligadas a anticorpos. O macrófago tem alta afinidade por LDL glicada e LDL carbamilada presente no paciente renal crônico, urêmico. No endotélio dos vasos, o macrófago acumula progressivamente grande quantidade de colesterol. Inicialmente, esse excesso de colesterol é esterificado. Em determinado ponto, o macrófago não consegue mais esterificar o colesterol e sobra colesterol livre em seu interior. Como consequência do excesso de colesterol livre no intracelular, o macrófago pode entrar em estresse e sofrer apoptose, formando as chamadas células espumosas. Por isso, nos pacientes diabéticos e renais crônicos, os macrófagos fagocitam grandes quantidades de LDL, o que resulta em aterosclerose, que é a principal causa de mortalidade desses pacientes.

Após se ligarem às moléculas de LDL e serem internalizados, os receptores BE são degradados no intracelular pela enzima *PCSK9* (proproteína convertase subtilisin/kexin tipo 9), e os receptores que não forem degradados voltam para a membrana plasmática. Existe também a proteína *idol*, que também degrada o receptor BE dentro dos lisossomos. Já foram detectadas mutações ativadoras da enzima PCSK9 [cursam com aumento de LDL-c e de triglicerídios, pois as células passam a expressar menor quantidade de receptores BE e, portanto, passam a captar menos as partículas de LDL-c e VLDL-colesterol (VLDL-c)], e também mutações inativadoras (cursam com redução do LDL e TG e aumento da longevidade). A PCSK9 pode ser produzida pelo fígado e liberada na circulação. Uma vez na circulação, ela se liga na parte externa do receptor BE e ambos são internalizados juntos. No interior da célula, a PCSK9 promove degradação acelerada do receptor BE. Esta enzima aumenta sua atividade sob estímulo

da ação insulínica e da alimentação, e reduz sua atividade no jejum.

Os fibratos e os agonistas do PPARγ (receptor proliferador ativado de peroxissoma gama) causam redução da atividade da PCKS9. Estão em estudo novos fármacos e vacinas capazes de bloquear/reduzir a ação/concentração plasmática de PCSK9.

Cada célula do organismo consegue regular a concentração de colesterol presente no seu intracelular, em grande parte pela presença da proteína *SREBP2* (proteína de ligação ao elemento de resposta a esterol). Esta é uma proteína que fica na membrana do retículo endoplasmático, ligada nas proteínas *SCAP* (proteína ativadora de clivagem da SREBP) e *INSIG* (gene de estimulação da insulina). Na presença de muito colesterol no meio intracelular, o colesterol se liga a INSIG e SCAP, e essas proteínas ficam bem presas na membrana do retículo. Quando a concentração do colesterol no intracelular cai, a ligação entre essas proteínas se torna mais frouxa. A SCAP sai do retículo e leva SREBP2 para a membrana do Golgi, onde existem duas proteínas (S1P e S2P) que vão clivar sequencialmente a SREBP em frações que funcionam como fatores de transcrição (conseguem ir para o núcleo da célula e se ligar em pontos que vão ativar e inibir a expressão de alguns genes). No ácido desoxirribonucleico (DNA), esta fração de SREBP (que se tornou um fator de transcrição) consegue aumentar a expressão de receptores BE e de HMG-CoA redutase, e inibir a expressão de PCSK9. Ou seja, por esse mecanismo, a queda de colesterol no intracelular é capaz de aumentar a captação de colesterol pela célula via receptores BE e aumentar a síntese de colesterol dentro do meio intracelular. Dessa maneira, consegue-se fazer um ajuste estreito na concentração intracelular do colesterol, associando o mecanismo de controle do SREBP/receptor de LDL e HMG-CoA redutase com a autorregulação da concentração de PCSK9.

Colesterol intracelular

Consequências da queda

- Desligamento da SREBP2 das moléculas SCAP e INSIG
- Aumento na produção de receptores BE
- Aumento na atividade da HMG-CoA redutase
- Inativação da enzima PCSK9.

Consequências do aumento

- Ligação da SREBP2 das moléculas SCAP e INSIG
- Redução na produção de receptores BE
- Redução na atividade da HMG-CoA redutase
- Ativação da enzima PCSK9.

Existem três tipos de SREBP (1a, 1c e 2). O mecanismo de funcionamento delas é basicamente o mesmo, mas o tipo 2 está mais relacionado com o controle da biossíntese do colesterol em todas as células do corpo, e os tipos 1 estão mais relacionados com o controle de síntese de ácidos graxos, triglicerídios e fosfolipídios, e são mais regulados por dieta, insulina e glucagon. A homeostase intracelular do colesterol é mostrada na Figura 95.2.

HDL e transporte reverso de colesterol

A HDL é uma molécula pequena, que consegue chegar ao macrófago (ou qualquer outra célula do corpo), interagir com sua membrana, captar colesterol livre por meio da ligação de sua apo A-1 com os receptores ABC (cassete de ligação da ATP) – *ABCA-1* ou *ABCG-1* – e fazer o transporte reverso desse colesterol diretamente para o fígado, adrenais, gônadas ou qualquer outra célula que tenha os receptores *SRB1* (*scavenger receptor class B member 1*). Esse transporte também pode ser feito via indireta, pela transferência do colesterol captado da periferia para as partículas de LDL, por meio de trocas mediadas pela CETP. O LDL-c passa a levar este excesso de colesterol para o fígado via sua captação por receptores BE hepáticos.

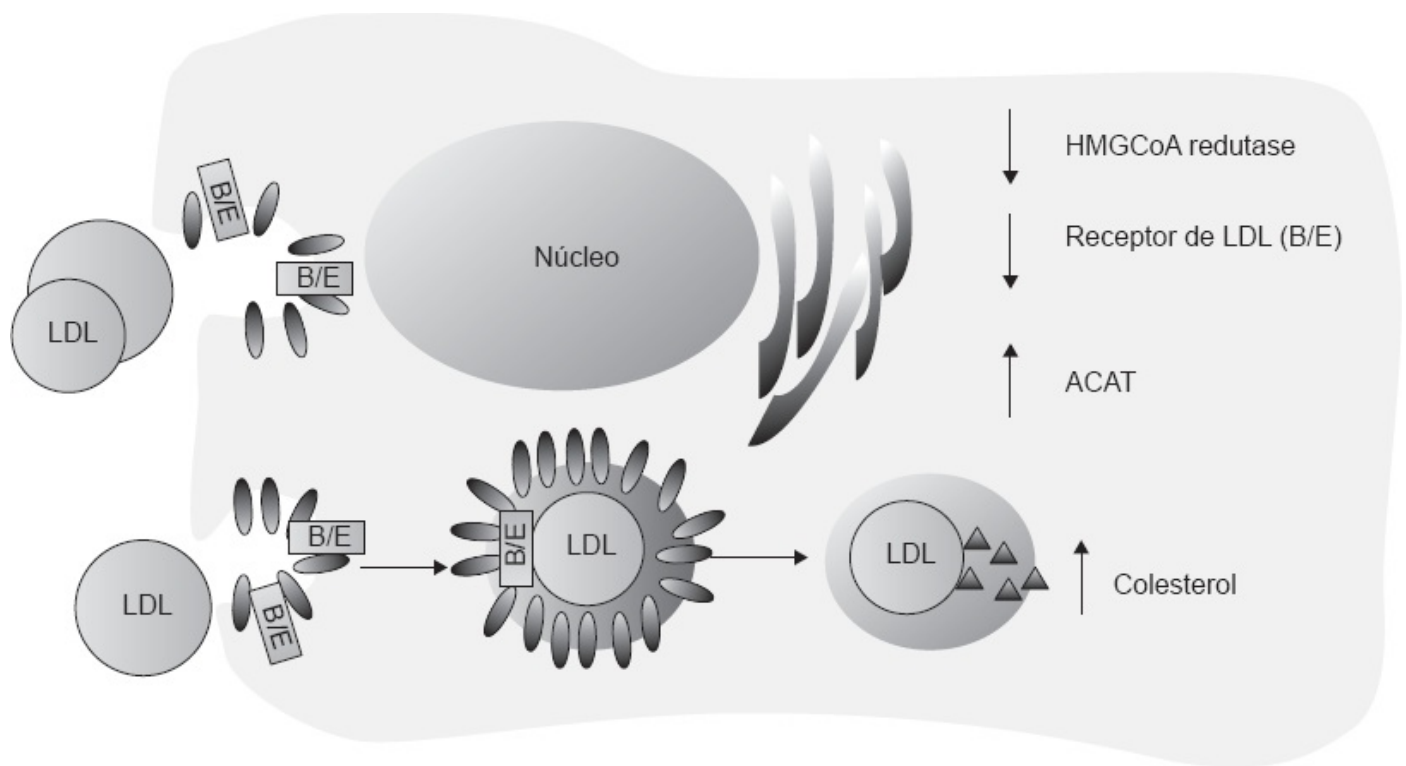



Figura 95.2 Homeostase intracelular do colesterol: consequência do aumento do colesterol intracelular. Adaptada de Quintão, 2011.

O HDL-c é formado 25% pela metabolização de QM e de VLDL pela LP (liberando pré-beta-HDL), 50% pelo fígado e 25% pelo intestino. A proteína *ABCA-1* dos enterócitos e dos hepatócitos reconhece a apo A-1 do sangue (há uma pequena porção de apo A-1 que circula livre no sangue) e libera colesterol livre para ser conjugado com essa apo A-1 do sangue, sob a forma de pré-beta HDL. Mutações da ABCA-1 hepática cursam com redução de 80% de HDL-c em roedores.

As causas de HDL-c muito baixo são: deficiência de apo A-1, de LCAT (lecitina-colesterol aciltransferase) ou de ABCA-1.

O miR33 é um micro-RNA, localizado nas regiões intrônicas (regiões não codificadas) dos genes SREBP 1 e 2, que promove a repressão pós-traducional de ABCA-1, por induzir a degradação de seu ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) ou por reprimir a tradução proteica. Camundongos *knockout* para miR33 expressam mais ABCA-1 e têm nível mais elevado de HDL-c.

Funções da lipoproteína de alta densidade

- Transporte reverso do colesterol para fígado, adrenal e gônadas
- Antioxidante
- Anti-inflamatória
- Antitrombótica
- Vasodilatadora (aumenta a síntese de óxido nítrico pelo endotélio)
- Reduz a resistência periférica à insulina
- Aumenta a secreção de insulina pelo pâncreas
- Aumenta a oxidação de ácidos graxos.

O marcador de HDL é a apo A-1, mas a quantidade de apo A-1 por molécula de HDL é muito variável, não é fixa como a relação entre LDL e apo B-100. Não basta ter muito HDL-c, este precisa ser funcional. Em pacientes com doenças inflamatórias crônicas, várias proteínas inflamatórias entram na HDL e deslocam sua apo A-1. Por isso, a molécula de HDL passa a ser disfuncional e a carregar proteínas inflamatórias em vez de transportar colesterol para o fígado e outros locais (deixa de ter a função de transporte reverso de colesterol). Transforma-se em uma HDL inflamatória. Além disso, é importante que as células tenham receptor para HDL, para reconhecer a apo A-1. Não adianta ter HDL em boa quantidade se esta não for capaz de se ligar às células para retirar seu colesterol e fazer o transporte reverso. Por isso, sabe-se que o número de HDL-c consegue refletir em parte a sua função no papel de transporte reverso de colesterol, mas não reflete o restante das outras funções do HDL-c, que são imensuráveis atualmente.

O exercício físico geralmente eleva o nível sérico de HDL-c. No entanto, sabe-se que em alguns indivíduos esse aumento de HDL-c não ocorre, mas a função deste sempre melhora, o que é comprovado pela demonstração da redução da oxidação de LDL-c nestes indivíduos.

Quando há colesterol em excesso dentro da célula, os óxidos de colesterol se ligam em receptores nucleares chamados *LXR* (receptor X do fígado). O LXR se liga ao*RXR* (receptor do retinoide X) no núcleo da célula, e isso estimula a transcrição do gene da ABCA-1, que vai para a membrana plasmática para possibilitar o transporte reverso do colesterol (ABCA-1 é a proteína celular que exporta o excesso de colesterol de dentro da célula para se ligar à apo A-1 e tornar possível o transporte reverso do colesterol –

pode ser de apo A-1 isolada circulante no plasma, ou apo A-1 de algum pré-beta-HDL, p. ex.).

O ABCA-1 está localizado nos fibroblastos e nos macrófagos, mas também em grande quantidade no fígado e no intestino. Como a massa de células do fígado e intestino é numericamente muito importante no organismo, esses órgãos são primordiais para o valor numérico de HDL-c no organismo. Por meio da expressão do ABCA-1 nessas células, esses tecidos conseguem se ligar na apo A-1 e nas moléculas pré-beta-HDL e formar grande quantidade de HDL 3 e 2.

A pré-beta-HDL tem uma alta avidez por colesterol, sendo ótima incorporadora de colesterol celular, por meio de mecanismo de transporte reverso do colesterol, ligando-se à ABCA-1. Depois de formada, a pré-beta-HDL será modificada pela LCAT, que esterifica o colesterol livre de pré-beta-HDL e o transporta para o centro da molécula, de modo a torná-la mais esférica, sendo agora chamada de HDL 3. A molécula de HDL 3 também tem alta afinidade por ABCA-1 e faz o transporte reverso de colesterol com muita eficiência. Enquanto circula no plasma, as moléculas de HDL 3 são alvo da ação da CETP, que passa a transferir grande quantidade de triglicerídio para essas moléculas. Forma-se então a HDL 2, que é maior, menos densa e mais rica em triglicerídio, além de ser capaz de fazer o transporte reverso de colesterol ao se ligar aos receptores celulares ABCG-1. Quanto maior a partícula de HDL, mais eficiente ela é em fazer o transporte reverso do colesterol (está conseguindo se encher de colesterol e se tornar grande e redonda). Ou seja, se o indivíduo apresenta grandes quantidades de HDL 2, significa que essa HDL é de grande funcionalidade no transporte reverso.

Existem várias frações diferentes de HDL, de diferentes tamanhos e composições. As pré-beta-HDL são as menores e primeiras a serem formadas. À medida que elas vão conseguindo incorporar colesterol da periferia e fazer o transporte reverso, vão crescendo e se tornando HDL pré-alfa (3 → 2 → 1) e alfa (3 → 2 → 1). As HDL 1 e 2 estão maduras para entregarem o excesso de colesterol para o fígado (ligam-se aos receptores hepáticos SRB1, que retiram seletivamente o colesterol da molécula e devolvem a parte proteica para a circulação). O tecido adiposo também é rico em SRB1 e também é capaz de captar colesterol das moléculas de HDL.

Acredita-se que no indivíduo que tenha frações menores de HDL (pré-beta, alfa 3) em detrimento das frações maiores (alfa 2 e 1), essas não conseguem fazer o transporte

reverso com tanta eficiência, de modo que ocorre mais aterogênese (como nos diabéticos). Por outro lado, se predominarem as frações maiores de HDL, há maior proteção contra doença coronariana e aterosclerose. Geralmente, encontra-se pequena quantidade de partículas circulantes de pré-beta-HDL, porque esta partícula deve ser rapidamente convertida em HDL madura, que é redonda e maior, com mais moléculas de colesterol esterificado em seu núcleo, prontas para levar esse colesterol para o fígado.

Uma vez captado pelo fígado, o colesterol em excesso será eliminado do organismo pela bile, sob a forma de ácidos biliares. Quando a captação hepática do colesterol aumenta, eleva-se a quantidade de colesterol dentro do fígado, e isso estimula a maior atividade das enzimas 7-alfa-hidroxilase e 24-alfa-hidroxilase, que aumentam a conversão de colesterol em ácidos biliares. A única maneira capaz de eliminar o excesso de colesterol do organismo é por meio da eliminação hepática de ácidos biliares e de colesterol livre na bile.

A cada aumento de 1 mg/dℓ de HDL-c observa-se redução de risco de doença arterial coronariana (DAC) em 2 a 4%. Se o aumento for de 1 mg/dℓ em HDL do tipo alfa 1, ocorre redução de 26% no risco de DAC. A HDL protege contra DAC em todos os gêneros, idades e graus de risco. Em população com LDL abaixo de 100, o aumento progressivo de HDL causa redução progressiva de risco. São fatores que determinam o depósito de colesterol dentro do endotélio: quantidade de LDL-c, tamanho das partículas de LDL, carga e composição e permeabilidade endotelial. Embora a LDL seja a principal responsável pela aterosclerose, os remanescentes de QM e de VLDL também têm seu papel aterogênico, uma vez que a massa de colesterol carregada com essas partículas, em termos absolutos, é muito grande.

O benefício cardiovascular do álcool e dos estrógenos é devido ao aumento do tamanho das partículas de HDL que essas substâncias promovem, resultando em moléculas de HDL mais eficientes em retirar o excesso de colesterol das células e fazer o transporte reverso. As estatinas e a niacina promovem o aumento de HDL alfa 1 e pré-alfa 1 e reduzem o HDL pré-beta e alfa 3.

Etapas do transporte reverso do colesterol

1. Remoção do colesterol celular pelas partículas séricas de apo A-1 e de HDL (via ligação com os receptores ABCA-1 e ABCG-1 das células). O receptor ABCG-

consegue se ligar apenas a partículas maiores de HDL (1 e 2). A hiperglicemia destrói os receptores ABCA-1, reduzindo a eficiência do transporte reverso do colesterol.

2. Esterificação do colesterol dentro da HDL pela LCAT, formando um núcleo hidrofóbico na lipoproteína, com colesterol esterificado (transformação das pré-beta-HDL em HDL 3). Pacientes com mutação da LCAT têm esterificação do colesterol prejudicada. Dessa maneira, eles formam pré-beta-HDL, mas não conseguem concentrar colesterol na pré-beta-HDL porque o colesterol fica livre, não esterifica e sai facilmente da célula. Por isso, as concentrações de HDL-c ficam muito baixas, assim como as de LDL-c. Além disso, esses pacientes têm anemia hemolítica (porque o colesterol livre entra em grande quantidade dentro das hemácias, que então sofrem hemólise) e doença renal (não se sabe o motivo). Não há ainda um consenso sobre se esses pacientes têm aterosclerose mais precoce.
3. Ação da enzima CETP sobre as moléculas de HDL 3, transferindo muitos triglicerídios em troca de colesterol para essas moléculas, que vão se tornando então ainda maiores e mais redondas, e formando as HDL 2 e 1.
4. Transporte direto de colesterol: captação do colesterol das HDL diretamente pelo fígado, gônadas e adrenais pela ligação ao receptor *SRB1*. Responde a 30% do transporte reverso de colesterol na prática. Quando há pico de hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo-estimulante (FSH) ou hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), aumenta a expressão de SRB1 nas gônadas e adrenais e diminui a expressão de SRB1 no fígado, de modo a priorizar a captação de colesterol por essas glândulas, que são sintetizadoras de hormônios esteroides. As mutações de SRB1 no homem são muito raras e causam aterosclerose precoce.
5. Transporte indireto do colesterol: transferência do colesterol captado pela HDL para as lipoproteínas que contêm apo B pela enzima CETP. Responsável por 70% do transporte reverso de colesterol na prática. A CETP transfere colesterol da HDL para VLDL e LDL, e transfere triglicerídios destas para a HDL. A lógica dessa transferência seria porque o fígado dispõe de quantidade muito maior de receptores BE do que de receptores SRB1, de modo que o transporte reverso do colesterol para o fígado seria teoricamente muito mais eficiente, caso fosse feito pelas partículas ricas em apo B (LDL, VLDL), do que pelas partículas ricas em apo A-

(HDL). Seria um*bypass* para acelerar a entrega de excesso de colesterol para o fígado, para que ele pudesse eliminar esse excesso na bile. No entanto, no indivíduo que já tem grande quantidade de LDL, essa LDL também acaba indo para os vasos levando colesterol para os macrófagos e aumentando a aterosclerose. Principalmente quando as partículas de LDL são modificadas (glicadas, carbamiladas), pois são mais captadas pelos macrófagos. Portanto, a CETP promove um transporte reverso de colesterol à custa do enriquecimento do colesterol em lipoproteínas aterogênicas, como LDL e VLDL, e por isso essa enzima acaba por ser pró-aterogênica. A CETP também tem ação anti-inflamatória, reduzindo a produção de interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) nos macrófagos infectados com lipopolissacarídios (LPS) de bactérias, tendo importante ação no combate de infecções pelo organismo.

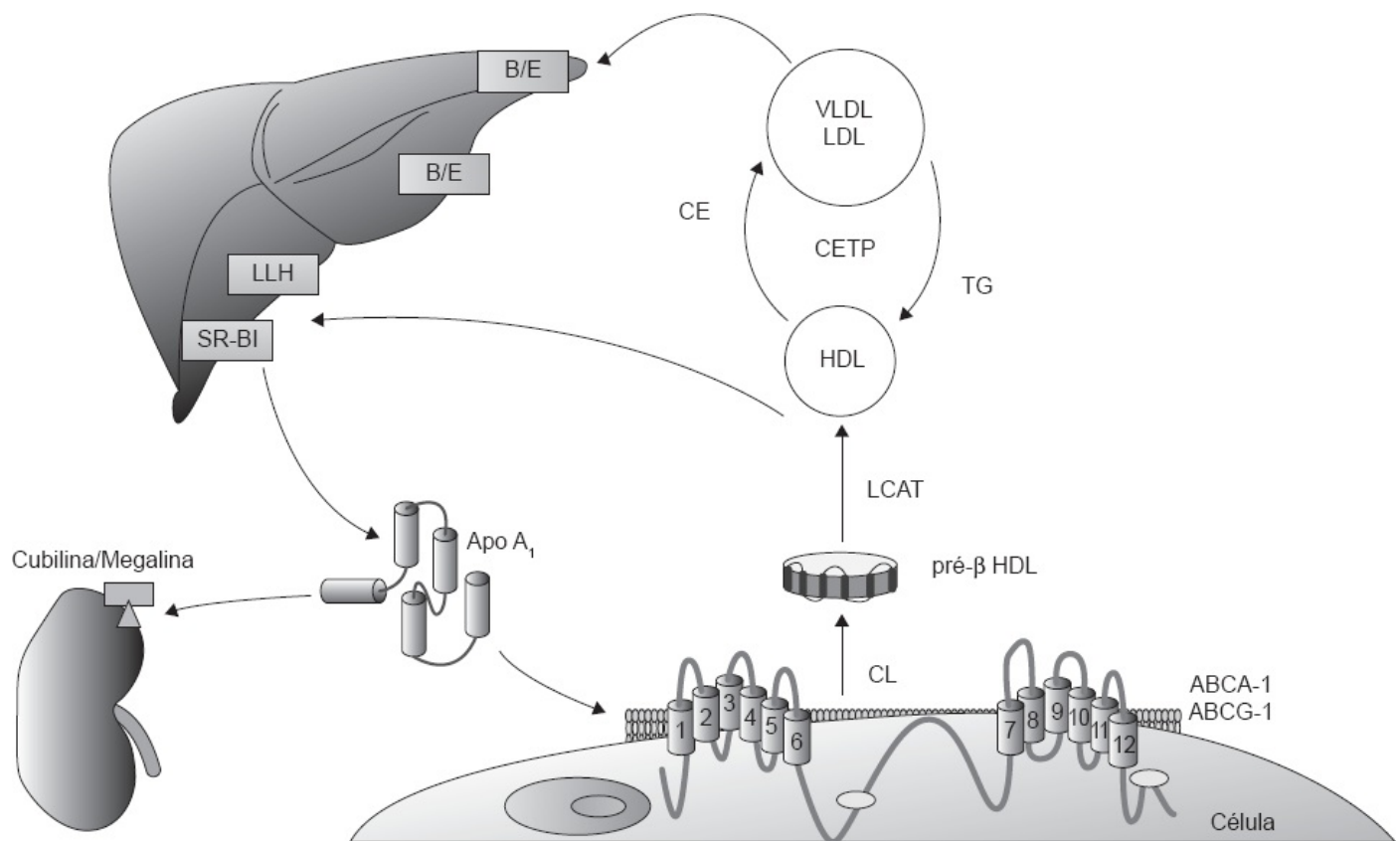



Figura 95.3 Transporte reverso de colesterol. Adaptada de Quintão, 2011.

6. Uma vez em excesso no fígado, o colesterol será expelido pelas fezes na forma de colesterol livre e sais biliares dentro da bile. A Figura 95.3 ilustra o transporte

reverso de colesterol.

Estão sendo estudadas medicações inibidoras da CETP. O primeiro medicamento desenvolvido (torcetrapib) aumentou a mortalidade por aumento pressórico (maior absorção de sódio) e de infecções, porque a CETP também tem uma importante ação antibacteriana ao se ligar aos LPS de bactérias, desempenhando ação fundamental na defesa imunológica. O segundo medicamento (dalcetrapib) não gerou aumento pressórico nem de infecções, mas foi retirado do mercado pela indústria farmacêutica, sob a alegação de que não alcançaram os efeitos desejados do estudo, mas sem a divulgação do conhecimento dos efeitos colaterais dessas medicações. Estão em estudo outras medicações inibidoras de CETP (anacetrapib e evacetrapib). Sabe-se que a redução da atividade da CETP poderia cursar com elevação de HDL-c e aumento de tamanho das partículas de LDL-c, que seriam, portanto, menos aterogênicas.

Já foram desenvolvidos medicamentos agonistas do LXR para tentar aumentar a expressão celular de ABCA-1, mas esses medicamentos causaram também ativação do SREBP 1c, que por sua vez causou aumento da síntese de triglicerídios, com consequente esteatose hepática nesses pacientes. Por isso também não permaneceram no mercado.

Sugestões de leitura

Davis Jr HR, Altmann SW. Niemann-Pick C1 like 1 (NPC1L1) an intestinal sterol transporter. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1791(7):679-83.

Koschinsky ML. Lipoprotein(a) and atherosclerosis: new perspectives on the mechanism of action of an enigmatic lipoprotein. *Curr Atheroscler Rep*. 2005;7(5):389-95.

Koschinsky ML, Marcovina SM. Structure-function relationships in apolipoprotein(a): insights into lipoprotein(a) assembly and pathogenicity. 2004;15(2):167-74.

Mansbach CM, Siddiqi SA. The biogenesis of chylomicrons. *Annu Rev Physiol.* 2010;72:315-33.

Otokozawa S et al. Fasting and postprandial apolipoprotein B-48 levels in healthy, obese, and hyperlipidemic subjects. *Metabolism.* 2009;58(11):1536-42.

Quintão RC et. al. *Lípides: do metabolismo a aterosclerose.* 2011. p. 1-66.

Van Dijk KW et al. The role and mode of action of apolipoproteins CIII and AV: synergistic actors in triglyceride metabolism? *Curr Opin Lipidol.* 2004;15(3):239-46.

96

Conceitos em Dislipidemias

Introdução

Dislipidemia é o nome dado às alterações nas concentrações plasmáticas dos lipídios, podendo se manifestar por aumento ou diminuição de colesterol e triglicerídios.

De acordo com a sua etiologia, as dislipidemias podem ser classificadas como: primárias, quando decorrentes de alterações genéticas, ou secundárias, quando desencadeadas por outras doenças (obesidade, resistência à insulina, alterações hormonais), fatores ambientais (alimentação, principalmente) ou intervenções medicamentosas. Esta classificação é apenas didática, uma vez que o meio ambiente interfere acentuadamente na penetrância e no fenótipo das dislipidemias. Há também vários polimorfismos que influenciam os níveis de colesterol e de triglicerídios.

As dislipidemias podem ser classificadas por meio das seguintes combinações de alterações de lipoproteínas:

- Hipercolesterolemia: colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) e colesterol total (CT) elevados
- Hiperlipidemia mista: CT, LDL-c, triglicerídios (TG), lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), quilomícrons (QM) e remanescentes altos
- Hipertrigliceridemia: TG, VLDL, QM elevados
- Hipoalfalipoproteinemia: nível de colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c) baixo
- Hipobetalipoproteinemia: defeito do fígado em produzir Apo B-100, podendo cursar com nível muito baixo de LDL-c
- Abetalipoproteinemia: defeito no fígado e no intestino, que não produzem nem Apo B-100 nem Apo B-48. Causa mortalidade já na infância.

O LDL-c pode ser dosado diretamente ou calculado. Para valores de triglicerídios em jejum abaixo de 400 mg/dℓ, pode-se utilizar a fórmula de Friedewald para estimar o valor do LDL-c. Para valores maiores de triglicerídios, essa fórmula subestima o valor de LDL-c, e nesse caso a dosagem direta do LDL-c se torna preferível. A dosagem direta é raramente realizada na prática clínica.

Fórmula de Friedewald

A fórmula de Friedewald para o cálculo do LDL-c é:

$$LDL = CT - HDL - VLDL$$
$$VLDL = TG/5$$

Essa fórmula só deve ser utilizada para valor de TG medido em jejum. Com TG > 400 mg/dℓ, o ideal é usar LDL dosada, não a calculada.

O colesterol não HDL é usado como estimativa do número total de partículas aterogênicas no plasma [VLDL 1 IDL (lipoproteína de intensidade intermediária) 1 LDL], sendo um indicativo também dos níveis séricos de Apo B, e, portanto, um dado que pode fornecer melhor estimativa do risco cardiovascular em comparação com LDL-c, principalmente nos casos de hipertrigliceridemia associada ao diabetes, à síndrome metabólica ou à doença renal. O colesterol não HDL é calculado facilmente pela subtração de HDL-c do colesterol total pela seguinte fórmula:

$$\text{Colesterol não HDL} = CT - HDL\text{-}c$$

Índice de Castelli

O índice de Castelli é muito usado, principalmente por cardiologistas, para avaliar o risco cardiovascular do indivíduo baseado nas suas relações entre CT/HDL e LDL/HDL:

- Índice de Castelli 1: é a relação entre CT/HDL (valores acima de 4,4 indicam aumento de risco cardiovascular)
- Índice de Castelli 2: é a relação entre LDL/HDL (valores acima de 2,9 indicam aumento de risco cardiovascular).

Relação Apo B/Apo A-1

Outro índice de risco cardiovascular é a relação Apo B/Apo A-1. O ideal é que a relação seja menor que 0,9 para homens e menor que 0,8 para mulheres, e os valores acima destes também indicam aumento de risco.

A avaliação desses índices descritos anteriormente é útil principalmente nas situações em que a HDL é muito baixa e não se consegue melhorá-la. Assim, deve-se obter uma meta de LDL conforme o valor de HDL para tentar minimizar o risco cardiovascular.

Classificação de Fredrickson

A classificação de Fredrickson para as dislipidemias é um tipo de classificação que não considera a fisiopatologia, mas apenas o fenótipo da dislipidemia. Pode ser utilizada para classificação de dislipidemias primárias e secundárias. A classificação é baseada apenas no perfil lipídico laboratorial, independente da causa e da origem daquele tipo de dislipidemia, conforme descrito a seguir:

- Tipo I: TG > 1.000 mg/dℓ e CT < 200 mg/dℓ
- Tipo IIa: CT > 300 mg/dℓ e TG < 150 mg/dℓ
- Tipo IIb: CT > 300 mg/dℓ e TG 150 a 300 mg/dℓ
- Tipo III: CT 350 a 500 mg/dℓ e TG 350 a 500 mg/dℓ
- Tipo IV: CT < 260 mg/dℓ e TG 200 a 1.000 mg/dℓ
- Tipo V: CT > 300 mg/dℓ e TG > 1.000 mg/dℓ.

Alterações no exame físico

Pacientes portadores de dislipidemias graves, principalmente em casos de dislipidemias primárias, podem apresentar alterações no exame físico que devem ser reconhecidas:

- Xantomas tuberosos: acúmulo de colesterol na derme ou em articulações. Podem desaparecer totalmente com o tratamento. Não causam dor
- Xantomas tendinosos, principalmente em adultos. Causado pela captação do LDL po

macrófagos nos tendões. O tendão fica endurecido, mas torna-se frágil, pois é todo infiltrado e lesionado pelos macrófagos. É a manifestação mais típica da hipercolesterolemia primária. Geralmente atinge tendões extensores (joelho, cotovelo, calcanhar)

- Xantomas planares: xantomas menores ao longo da pele, mais planos, não são tão arredondados como os xantomas tuberosos
- Xantomas eruptivos: representados por pápulas com pontas brancas, são comuns em hipertrigliceridemias mais graves, mas não em hipercolesterolemia
- Xantelasma nas pálpebras: nem sempre está associado à hipercolesterolemia, podem ser xantelasma apenas familiar. Mas na maioria das vezes está associado ao aumento dos níveis séricos de colesterol
- Arco senil/arco córneo: depósito de colesterol ao redor da íris. Muito comum em idosos, também pelo acúmulo de colesterol nessa população.

Aterosclerose | Conceitos e fisiopatologia

A aterosclerose pode ser definida como uma afecção de artérias de grande e médio calibres, caracterizada pela presença de lesões com aspectos de placas ou ateromas. É considerada atualmente uma doença inflamatória crônica, de origem multifatorial, que ocorre em resposta à agressão endotelial, acometendo principalmente a camada íntima de artérias de médio e grande calibres. Uma das primeiras lesões associadas à dislipidemia são as estrias gordurosas, que são formações planas e amareladas na parede dos vasos e não têm repercussão clínica. Essas lesões podem evoluir para placas fibrolipídicas, que são formações elevadas na superfície da camada íntima da artéria que podem se associar a complicações, como fissuras, trombose, rupturas, calcificação e necrose. Podem ser estáveis ou instáveis.

A formação da placa aterosclerótica inicia-se por agressão ao endotélio vascular, mediada por diversos fatores que incluem, entre outros, elevação de lipoproteínas aterogênicas (LDL, IDL, VLDL, remanescentes de QM), hipertensão arterial tabagismo. O endotélio disfuncional apresenta maior permeabilidade às lipoproteínas plasmáticas, favorecendo sua retenção no espaço subendotelial. Posteriormente, as partículas de LDL sofrem oxidação, levando novamente à disfunção do endotélio, que passa a ter menor reatividade vascular. Outra alteração que aumenta o risco de eventos

cardiovasculares é a alteração neuropática autonômica, que pode prejudicar ainda mais a reatividade vascular.

A presença da partícula de LDL oxidada no endotélio leva ao aparecimento de moléculas de adesão, que atraem monócitos e linfócitos para a parede arterial. Esses liberam proteínas quimiotáticas, estimulando a migração de monócitos para o espaço subendotelial, onde se diferenciam em macrófagos que, por sua vez, captam as partículas de LDL oxidadas. Os macrófagos repletos de lipídios são chamados de células espumosas e constituem o principal componente das estrias gordurosas, que são as lesões macroscópicas iniciais da aterosclerose. O processo inflamatório mantido estimula a migração e a proliferação de células musculares lisas, que irão formar as placas ateroscleróticas (Figura 96.1).

A estabilidade ou não da placa aterosclerótica depende da quantidade de colágeno que se distribui em sua superfície, formando uma capa fibrótica. Algumas placas podem ser estáveis, quando há predomínio de colágeno que se organiza em placa fibrótica espessa. Outras placas apresentam atividade inflamatória intensa com capa fibrótica tênue, o que confere maior instabilidade à placa. Se houver ruptura dessa capa, ocorre liberação de material lipídico altamente trombogênico, com formação de aterotrombose, que é a principal responsável pelas manifestações clínicas agudas da aterosclerose.

O National Cholesterol Education Program (NCEP) recomenda a dosagem de CT HDL-c, LDL-c e triglicerídios em pacientes com 20 anos de idade ou mais, com repetição a cada 5 anos em caso de lipidograma normal. Esta recomendação se justifica para o rastreamento das causas genéticas monogênicas de dislipidemia, que podem causar eventos adversos em pacientes a partir dessa idade.

Várias linhas de evidência, que envolvem ensaios clínicos, ensaios experimentais em animais, estudos epidemiológicos e formas genéticas de hipercolesterolemia, indicam uma forte relação causal entre LDL-c elevado e eventos cardiovasculares. Por esse motivo, a recomendação é que LDL-c deva ser o principal alvo da terapia.

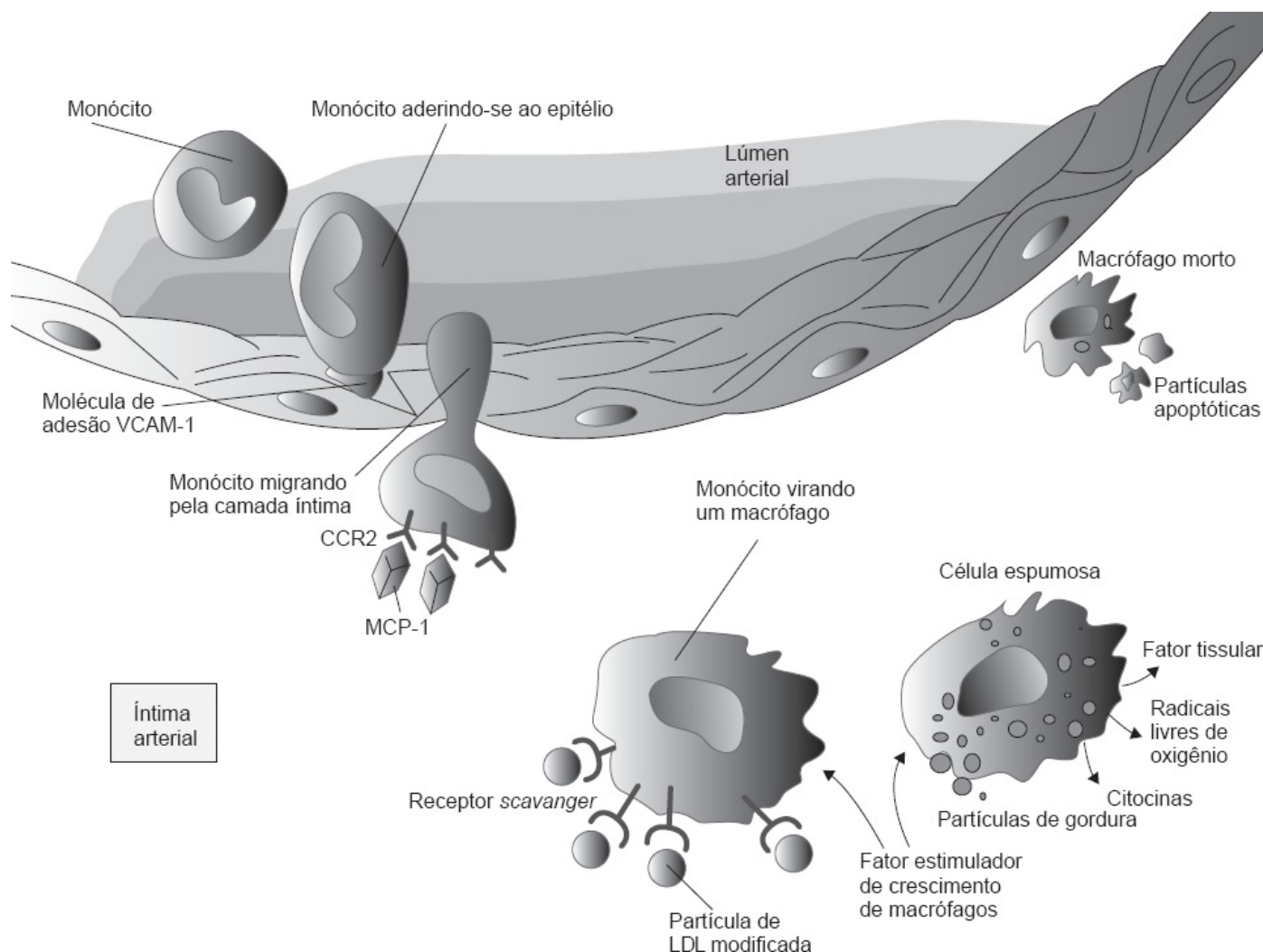



Figura 96.1 Fisiopatologia da aterosclerose.

Sugestões de leitura

Alexopoulos N, Raggi P. Calcification in atherosclerosis. *Nature Reviews Cardiology.* 2009;6:681-8.

Berglund et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society Clinical Practice guideline.*J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):2969-89.

Ference BA et al Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(25):2631-9.

Lewington S et al. Prospective studies collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and bloo pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet.* 2007;370(9602): 1829-39.

Nakashima Y et al. Early human atherosclerosis: accumulation of lipid and proteoglycans in intimal thickenings followed by macrophage infiltration. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007; 27(5):1159-65.

National Cholesterol Education Program (NCEP): Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of Hi Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Educati

Program (NCEP): Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adu treatment panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143.

Pollex RL, Hegele RA. Genetic determinants of plasma lipoproteins*Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007;4(11):600-9.

Vodnala D et al. Secondary causes of dyslipidemia. *Am J Cardiol.* 2012;110:823.

Yusuf S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the Interheart study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438): 937-52.

97

Classificação de Risco Cardiovascular na População

Introdução

Para determinar os níveis lipídicos desejados para um indivíduo em particular, inicialmente deve-se estimar o seu risco cardiovascular. Para estimar o grau desse risco, existem várias tabelas e escores específicos. Antigamente, pela IV Diretriz Brasileira de Dislipidemias de 2007, sugeria-se o escore de risco de Framingham como o ideal para cálculo desse risco. Com base no resultado encontrado nesse escore, definia-se o indivíduo como alto risco se houvesse ≥ 20% de risco de infarto agudo do miocárdio (IAM) ou morte por doença arterial coronariana (DAC) nos próximos 10 anos, médio risco se estimado um risco de 10 a 20% para os próximos 10 anos, e baixo risco se indicado um risco < 10% nesse período (ver Tabela 97.1 sobre o escore de risco de Framingham). Pelas novas diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia (V Diretriz Brasileira de Dislipidemias, publicada em outubro de 2013), o escore de risco de Framingham não é mais sugerido para o cálculo de risco. Por essa nova diretriz, sugerem-se dois novos escores: o de risco global e o de risco por tempo de vida, detalhados mais à frente. O escore de risco global estima o risco de IAM, acidente vascular cerebral (AVC), insuficiência vascular periférica e insuficiência cardíaca para os próximos 10 anos, e o escore de risco por tempo de vida estima o risco de o indivíduo apresentar algum evento isquêmico a partir dos 45 anos até o resto da sua vida. Este segundo escore deve ser utilizado para os pacientes acima de 45 anos que forem classificados como de baixo ou médio risco pelo primeiro escore, uma vez que uma parcela desses pacientes pode ser reestratificada para o grupo de alto risco, caso sejam utilizados escores de prazo mais longo, como este, em detrimento de escores de prazo mais curto. Dessa maneira, classifica-se o indivíduo em:

- Alto risco: pacientes que já tiveram doença cardiovascular (DCV)* ou equivalente c risco de DCV** (esses pacientes já são classificados diretamente como de alto risco e não precisam passar pelo cálculo de risco dos escores sugeridos). Mulheres com risco de eventos cardiovasculares superior a 10% nos próximos 10 anos e homens com risco acima de 20% nos próximos 10 anos, quando calculados pelo escore de risco global (Tabelas 97.2 e 97.3). Mulheres com risco de eventos cardiovasculares para toda a vida > 20% e homens com risco de eventos cardiovasculares para toda a vida > 39% quando calculados pelo escore de risco por tempo de vida (detalhado mais adiante). Pacientes de risco intermediário que tiverem pelo menos um fator agravante de risco também são classificados nesta categoria
- Risco intermediário: indivíduos com risco de eventos cardiovasculares entre 5 e 20' para homens, e 5 e 10% para mulheres, quando avaliados pelo escore de risco global, desde que não tenham fatores de risco agravantes (detalhados à frente), que reestagiam esses pacientes para o grupo de alto risco, e desde que seu risco pelo escore de risco por tempo de vida não seja superior a 39% em homens e nem acima de 20% em mulheres
- Risco baixo: indivíduos com risco menor que 5% de eventos cardiovasculares para próximos 10 anos, quando avaliados pelo escore de risco global, desde que não tenham história familiar de doença cardiovascular em parentes de primeiro grau (em homens com menos de 55 anos e mulheres com menos de 65 anos), pois a presença desse fator de risco já reestagia esses pacientes para o grupo de risco intermediário, e desde que seu risco pelo escore de risco por tempo de vida não seja > 39% em homens, e nem > 20% em mulheres.

Todos os pacientes com mais de 45 anos que forem classificados como de risco baixo ou intermediário pelo escore de risco global devem ser também avaliados pelo escore de risco por tempo de vida, pois caso o seu risco de eventos cardiovasculares por toda a vida seja > 39% para homens ou > 20% para mulheres, estes indivíduos passam a ser conduzidos como de alto risco cardiovascular.

Ou seja, para a Sociedade Brasileira de Cardiologia, deve-se considerar de altc risco cardiovascular todo paciente com antecedente de doença aterosclerótica manifesta, todo paciente diabético, todo paciente renal crônico com *clearance* de

creatinina (ClCr) < 60 mℓ/min e todo paciente com hipercolesterolemia familiar. Para os demais pacientes, deve-se utilizar os escores de risco.

As Tabelas 97.1 a 97.3 mostram os escores de Framingham e o escore de risco global (sugerido pela V Diretriz Brasileira de Dislipidemias) para cálculo do risco cardiovascular em 10 anos de cada paciente.

Tabela 97.1 Projeção de Framingham para cálculo de risco cardiovascular.

Passo 1		
Idade	**Homens**	**Mulheres**
30 a 34	–1	–9
35 a 39	0	–4
40 a 44	1	0
45 a 49	2	3
50 a 54	3	6
55 a 59	4	7
60 a 64	5	8
65 a 69	6	8
70 a 74	7	8
Passo 2		
Colesterol total (mg/dℓ)	**Homens**	**Mulheres**
< 160	–3	–2
160 a 199	0	0
200 a 239	1	1
240 a 279	2	1

≥ 280		3	3
Passo 3			
HDL-c (mg/d≤)		**Homens**	**Mulheres**
< 35		2	2
35 a 44		1	2
45 a 49		0	1
50 a 59		0	0
≥ 60		–1	–3
Passo 4			
PAS (mmHg)	**PAD (mmHg)**	**Homens**	**Mulheres**
< 120	< 80	0	–3
120 a 129	80 a 84	0	0
130 a 139	85 a 89	1	0
140 a 159	90 a 99	2	2
≥ 160	≥ 100	3	3
Passos 5 e 6			
Diabetes	**Homens**	**Mulheres**	
Sim	2	4	
Não	0	0	
Fumo			
Sim	2	2	
Não	0	0	
Passo 7 – Somar os pontos			

Idade + colesterol total + HDL-c + pressão arterial sistólica (PAS) ou pressão arterial diastólica (PAD) + diabetes melito + fumo = Total de pontos

Passo 8 – Ver o risco absoluto nas tabelas

Homens		**Mulheres**	
Pontos	**Risco de DAC em 10 anos (%)**	**Pontos**	**Risco de DAC em 10 anos (%)**
< 21	2	≤ 22	1
0	3	–1	2
1	3	0	2
2	4	1	2
3	5	2	3
4	7	3	3
5	8	4	4
6	10	5	4
7	13	6	5
8	16	7	6
9	20	8	7
10	25	9	8
11	31	10	10
12	37	11	11
13	45	12	13
≥ 14	53	13	15
–	–	15	20

–	–	16	24
–	–	17	≥ 27

Escore recomendado pela IV Diretriz Brasileira de Dislipidemias da Sociedade Brasileira de Cardiologia, d 2007. Por este escore, considera-se baixo risco < 10% e alto risco ≥ 20% de risco de eventos isquêmicos nos próximos 10 anos.

Tabela 97.2 Escore de risco global para o cálculo de risco cardiovascular em mulheres.

Pontos	Idade	HDL-c (mg/dℓ)	Colesterol total (mg/dℓ)	PAS (não tratada – mmHg)	PAS (tratada – mmHg)	Fumo	Diabetes
–2	–	> 60	–	< 120	–	–	–
–1	–	50 a 59	–	–	–	–	–
0	30 a 34	45 a 49	< 160	120 a 129	< 120	Não	Não
1	–	35 a 44	160 a 199	130 a 139	–	–	–
2	35 a 39	< 35	200 a 239	140 a 159	120 a 139	–	–
3	–	–	240 a 279	> 160	130 a 139	–	Sim
4	–	–	> 280	–	140 a 159	Sim	–
5	40 a 44	–	–	–	> 160	–	–
	45 a						

6	49	–		–	–	–	–
7	–	–	–	–	–	–	–
8	50 a 54	–	–	–	–	–	–
9	–	–	–	–	–	–	–
10	55 a 59	–	–	–	–	–	–
11	60 a 64	–	–	–	–	–	–
12	65 a 69	–	–	–	–	–	–
13	–	–	–	–	–	–	–
14	70 a 74	–	–	–	–	–	–
> 15	> 75	–	–	–	–	–	–
Pontos							Total
Pontos	**Risco (%)**	**Pontos**	**Risco (%)**	**Pontos**	**Risco (%)**	**Pontos**	**Risco (%)**
≤ –3 ou menos	< 1	3	2,8	9	7,9	15	21,6
–2	1,1	4	3,3	10	9,4	16	25,3
–1	1,4	5	3,9	11	11,2	17	29,4
0	1,6	6	4,7	12	13,2	> 18	> 30
1	1,9	7	5,6	13	15,6		

2	2,3	8	6,7	14	18,4		

Escore recomendado pela V Diretriz Brasileira de Dislipidemias da Sociedade Brasileira de Cardiologia, d 2013. Por este escore, considera-se baixo risco < 5%, e alto risco ≥ 10% de risco de eventos isquêmicos nos próximos 10 anos para mulheres.

Para os pacientes de risco intermediário, a V Diretriz Brasileira de Dislipidemia sugere que seja avaliada a presença de fatores agravantes de risco. Na presença de algum fator agravante, o paciente do grupo de risco intermediário deve ser reclassificado para o grupo de alto risco. Já para os pacientes que forem classificados como baixo risco, a única condição que pode passar a reestratificá-lo para o grupo de risco intermediário é a presença de doença coronariana prematura em parentes de primeiro grau (mesmo na presença de outros fatores agravantes de risco, o paciente de baixo risco continua sendo classificado como baixo risco). Este é um ponto que mudou quando comparamos as IV e V Diretrizes Brasileiras, pois as diretrizes antigas permitiam a reclassificação dos pacientes de baixo risco para risco intermediário na presença de qualquer fator agravante de risco, diferente do recomendado pelas novas diretrizes.

Fatores de risco

■ Fatores agravantes de risco

- História familiar de doença coronariana prematura (em parente de primeiro grau masculino com menos de 55 anos ou feminino com menos de 65 anos)
- Síndrome metabólica pelos critérios da International Diabetes Federation (IDF)
- Micro ou macroalbuminúria (> 30 μg/min)
- Hipertrofia ventricular esquerda

Tabela 97.3 Escore de risco global para cálculo de risco cardiovascular em homens.

Pontos	Idade	HDL-c (mg/dℓ)	Colesterol total	PAS (não tratada	PAS (tratada –	Fumo	Diabetes

			(mg/dℓ)	– mmHg)	mmHg)		
–3	–	–	–	< 120	–	–	–
–2	–	60+	–	–	–	–	–
–1	–	50 a 59	–	–	< 120	–	–
0	30 a 34	45 a 49	< 160	120 a 129	–	Não	Não
1	–	35 a 44	160 a 199	130 a 139	–	–	–
2	35 a 39	< 35	–	140 a 149	120 a 139	–	–
3	–	–	200 a 239	–	130 a 139	Sim	–
4	40 a 44	–	240 a 279	150 a 159	–	–	Sim
5	45 a 49	–	> 280	> 160	140 a 149	–	–
6	–	–	–	–	150 a 159	–	–
7	50 a 54	–	–	–	> 160	–	–
8	55 a 59	–	–	–	–	–	–
9	60 a 64	–	–	–	–	–	–
10	65 a 69	–	–	–	–	–	–

11	70 a 74	–	–	–	–	–	–
12	> 75	–	–	–	–	–	–
Pontos							Total
Pontos	**Risco (%)**	**Pontos**	**Risco (%)**	**Pontos**	**Risco (%)**	**Pontos**	**Risco (%)**
≤ –2	< 1	4	2,4	10	6,3	16	15,9
–1	1,0	5	2,8	11	7,3	17	18,5
0	1,2	6	3,3	12	8,6	18	21,6
1	1,5	7	3,9	13	10	19	24,8
2	1,7	8	4,5	14	11,7	20	28,5
3	2	9	5,3	15	13,7	> 21	> 30

Escore recomendado pela V Diretriz Brasileira de Dislipidemias da Sociedade Brasilera de Cardiologia, d 2013. Por este escore, considera-se baixo risco < 5%, e alto risco, ≥ 20% de risco de eventos isquêmicos nos próximos 10 anos para homens.

- Proteína C reativa de alta sensibilidade > 2 mg/ℓ (na ausência de etiologia não aterosclerótica, como infecções e inflamações)
- Escore de cálcio coronariano > 100 ou percentil acima de 75 para idade ou sexo
- Espessamento de carótida (IMT, camada íntima-média) máximo > 1 mm
- Índice tornozelo-braquial (ITB) < 0,9.

Outros fatores de risco menores e modificáveis para DCV incluem sobrepeso, obesidade, sedentarismo e dieta aterogênica. Recentemente, estudos tentam identificar novos fatores de risco que aumentarão o valor preditivo da avaliação do risco cardiovascular, sendo estes denominados *fatores de risco emergentes* ou *não clássicos*. Didaticamente podem ser divididos em duas categorias: fatores de risco lipídicos e não lipídicos.

Fatores de risco lipídicos

- Triglicerídios
- Remanescentes de lipoproteínas
- Lipoproteína (a)
- Partículas de lipoproteína de baixa densidade (LDL) pequenas e densas
- Subespécies de lipoproteínas de alta densidade (HDL)
- Apolipoproteína B (apo B) e apo A-1
- Relação colesterol total/HDL.

Fatores de risco não lipídicos

- Homocisteína
- Fibrinogênio
- Marcadores inflamatórios: proteína C reativa ultrassensível (já utilizada como fator agravante para a classificação de risco).

Os fatores de risco cardiovascular não clássicos anteriormente descritos são adjuntos potenciais para avaliação do risco cardiovascular, mas não devem ter prioridade sobre os fatores de risco maiores, sendo apenas complementares quando a avaliação for possível, contribuindo para a conduta terapêutica.

Muitos pacientes são classificados como de risco baixo ou intermediário a curto prazo, para aparecimento de DCV nos próximos 10 anos, mas por serem jovens, podem não ter um risco tão baixo assim para o aparecimento de DCV ao longo da vida, uma vez que têm ainda longa expectativa de vida. Visando evitar o subtratamento desse grupo de pacientes, a V Diretriz Brasileira de Dislipidemias de 2013 criou ainda um novo escore de risco, chamado de escore de risco pelo tempo de vida, que deveria ser utilizado para pacientes a partir de 45 anos de idade. Caso o risco de DCV ao longo de toda a vida seja maior que 39% em homens ou maior que 20% e mulheres, deve-se considerar esse paciente também como de alto risco, e tratá-lo como tal. As Tabelas 97.4 a 97.6 apresentam os dados necessários para o cálculo do escore de risco pelo tempo de vida.

Metas terapêuticas conforme a classificação de risco

As metas de lipídios desejados para a população variam um pouco conforme a literatura considerada.

Pacientes com baixo risco. As V Diretrizes Brasileiras de Dislipidemias sugerem que o tratamento medicamentoso e as metas lipídicas para os pacientes de baixo risco devam ser individualizadas caso a caso, com enfoque principal no controle e na prevenção dos demais fatores de risco cardiovascular (não estabelece uma meta lipídica única para esse grupo).

Pacientes com risco intermediário. A V Diretriz Brasileira de 2013 recomenda obtenção de LDL < 100 mg/dℓ e colesterol não HDL < 130 mg/dℓ no grupo de pacientes com risco intermediário.

Tabela 97.4 Classificação dos fatores de risco conforme sua importância e seu controle.

Fator de risco	Fatores de risco ótimos	Um fator de risco não ótimo	Fatores de risco elevados	Fatores de risco principais
Colesterol total	< 180 mg/dℓ	180 a 199 mg/dℓ	200 a 239 mg/dℓ	> 240 mg/ℓ
Pressão arterial sistólica	Não tratada < 120 mmHg	Não tratada 120 a 139 mmHg	Não tratada 140 a 159 mmHg	Tratamento para HAS ou PAS não tratada ≥ 160 mmHg
Pressão arterial diastólica	Não tratada < 80 mmHg	Não tratada 80 a 89 mmHg	Não tratada 90 a 99 mmHg	Tratamento para HAS ou PAD não tratada ≥ 100 mmHg
Fumo	Não	Não	Não	Sim
Diabetes	Não	Não	Não	Sim

Tabela 97.5 Risco de eventos cardiovasculares ao longo de toda a vida para homens a partir dos 45 anos. Deve ser considerado de alto risco o homem que tiver > 39% de risco de eventos cardiovasculares por toda a vida.

Risco (IC 95%)	Todos os fatores de risco ótimos	Um ou mais fatores de risco não ótimos	Dois ou mais fatores de risco elevado(s)	Um fator de risco principal	Dois ou mais fatores de risco principais
DAC fatal ou IAM não fatal	1,7 (0 a 4,3)	27,5 (15,7 a 39,3)	32,7 (24,5 a 41)	34 (30,4 a 37,6)	42 (37,6 a 46,5)
Acidente vascular cerebral fatal ou não fatal	6,7 (1,4 a 11,9)	7,7 (5 a 10,4)	8,5 (6,9 a 15,6)	8,4 (7,5 a 9,4)	10,3 (9 a 11,7)
Morte cardiovascular	9,1 (0 a 18,6)	13,1 (9,9 a 16,3)	15,3 (13,3 a 17,3)	20,7 (19,4 a 22,2)	32,5 (30,5 a 34,5)
Eventos cardiovasculares ateroscleróticos	1,4 (0 a 3,4)	31,2 (17,6 a 44,7)	35 (26,8 a 43,2)	39,6 (35,7 a 43,6)	49,5 (45 a 53,9)

IC: intervalo de confiança.

Tabela 97.6 Risco de eventos cardiovasculares ao longo de toda a vida para mulheres a partir dos 45 anos. Deve ser considerada de alto risco a mulher que tiver > 20% de risco de eventos cardiovasculares por toda a vida.

Risco (IC 95%)	Todos os fatores de risco ótimos	Um ou mais fatores de risco não ótimos	Dois ou mais fatores de risco elevados	Um fator de risco principal	Dois ou mais fatores de risco principais

DAC fatal ou IAM não fatal	1,6 (0 a 4,3)	9,3 (3 a 15,6)	9,3 (5 a 13,7)	12,7 (10,3 a 15)	21,5 (17,5 a 25,5)
Acidente vascular cerebral fatal ou não fatal	8,3 (3,8 a 12,8)	8,9 (6,5 a 11,3)	9,1 (7,5 a 10,9)	9,1 (7,9 a 15,9)	11,5 (9,5 a 13,5)
Morte cardiovascular	4,8 (0,8 a 8,7)	4,9 (3,1 a 6,7)	6,9 (5,4 a 8,3)	11,2 (9,9 a 12,5)	21,9 (19,4 a 24,5)
Eventos cardiovasculares ateroscleróticos	4,1 (0 a 8,2)	12,2 (4,6 a 19,7)	15,6 (10,3 a 20,9)	20,2 (17,2 a 23,2)	30,7 (26,3 a 35)

IC: intervalo de confiança.

Pacientes com alto risco. A V Diretriz Brasileira de Dislipidemia de 2013 recomenda que esse grupo seja agressivamente tratado para obtenção de meta de LDL < 70 mg/dℓ e colesterol não HDL < 100 mg/dℓ.

Os triglicerídios são considerados um fator de risco independente para doença coronariana. As Tabelas 97.7 e 97.8 mostram a classificação relacionada com seus níveis de acordo com o ATP III (*Adult Treatment Panel III*) e a Endocrino Society.

Tabela 97.7 Classificação dos níveis de triglicerídios de acordo com o ATP III.

Classificação	Nível
Normal	< 150 mg/dℓ
Limítrofe	150 a 199 mg/dℓ
Alto	200 a 499 mg/dℓ
Muito alto	> 500 mg/dℓ

Tabela 97.8 Classificação dos níveis de triglicerídios de acordo com a Endocrino Society de 2012.

Classificação	Nível
Normal	< 150 mg/dℓ
Hipertrigliceridemia leve	151 a 199 mg/dℓ
Hipertrigliceridemia moderada	200 a 999 mg/dℓ
Hipertrigliceridemia grave	1.000 a 1.999 mg/dℓ
Hipertrigliceridemia muito grave	≥ 2.000 mg/dℓ

A V Diretriz Brasileira de Dislipidemia sugere que pacientes com valores de triglicerídios acima de 500 mg/dℓ recebam tratamento medicamentoso para reduzir o risco de pancreatite e pacientes com valores intermediários de triglicerídios recebam terapia individualizada conforme o grau dos seus outros fatores de risco. Não estabelece meta de tratamento para triglicerídios nessa população. Ainda, esta mesma diretriz não propõe metas de tratamento para a HDL-C, apesar de reconhecer seu valor como um importante fator de risco cardiovascular.

Já a EndoSociety preconiza que, para pacientes com hipertrigliceridemia grave (ou seja, com valor de triglicerídios > 1.000 mg/dℓ), deve-se instituir o tratamento com fibrato como medida inicial para evitar a pancreatite. Já para os pacientes com hipertrigliceridemia moderada, deve-se ter como meta primária o valor de colesterol não HDL. Portanto, o tratamento nestes casos deve ser iniciado com estatinas, associando-se o ezetimibe posteriormente, se necessário, e incluindo, por fim, o fibrato, caso seja ainda necessário para manter o valor de colesterol não HDL dentro da meta preconizada. Porque para os pacientes com hipertrigliceridemia moderada, deve-se almejar reduzir o risco cardiovascular como meta principal, enquanto nos pacientes com hipertrigliceridemia grave, a meta principal é a redução de risco de pancreatite.

Tratamento da dislipidemia sem meta para os níveis lipídicos

Em novembro de 2013, um mês após a publicação das Diretrizes Brasileiras para o Tratamento das Dislipidemias detalhado anteriormente, foram publicadas pela American Heart Association (AHA) e American College of Cardiology (ACC) nova

diretrizes para o tratamento da hipercolesterolemia e redução do risco cardiovascular.

A Diretriz da ACC/AHA de 2013 sugere que não exista definição de metas terapêuticas de LDL-c, pois estudos controlados e randomizados não evidenciaram que ajustar os medicamentos para alcançar um determinado alvo terapêutico específico como LDL-c ou não HDL-c reduzia a taxa de eventos cardiovasculares. Dessa maneira sugerem que a determinação de metas poderia resultar em tratamento excessivo sem repercussão na redução de desfecho cardiovascular, o que ocorre, por exemplo, com alguns pacientes que recebem tratamento associado à estatina e outras medicações hipolipemiantes por não terem alcançado a meta preestabelecida de LDL-c com o tratamento exclusivo com estatinas. Nenhum estudo até o momento provou que a redução adicional de LDL-c com o uso de medicamentos hipolipemiantes diferentes das estatinas tenha cursado com redução na incidência de desfechos cardiovasculares. Além disso, o ACC e a AHA consideram que o tratamento visando metas pode também cursar com subtratamento em pacientes que tenham comprovado benefício com o uso de estatinas, mas que não as estejam utilizando ou estejam em doses muito baixas, por já terem valores de LDL-c dentro das metas preestabelecidas.

Dessa maneira, de acordo com essa publicação, deve-se tentar estratificar os pacientes dentre aqueles que se beneficiam de tratamento de alta intensidade com estatinas (capaz de reduzir o LDL-c em > 50%), aqueles que se beneficiam de tratamento de moderada intensidade com estatinas (capaz de reduzir o LDL-c em 30 a 50%) ou aqueles que se beneficiam de tratamento de baixa intensidade com estatinas (que reduz o LDL-c em menos de 30%). De acordo com este consenso, existem quatro grupos de pacientes com maior benefício de tratamento com estatinas, que deveriam, portanto, receber tratamento intensivo com estatinas, visando a reduzir o LDL-c em pelo menos 50%.

Grupo 1

Pacientes com quadro clínico de DCV ou equivalente, que seriam, portanto, alvo de prevenção secundária. Este grupo inclui pacientes com síndrome coronariana aguda, IAM, angina estável ou instável, revascularização coronariana ou de outras artérias, AVC, episódio isquêmico transitório e doença arterial periférica com presumível etiologia aterosclerótica. Primeira exceção feita aos pacientes em hemodiálise ou com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) classes funcionais II a IV, para os quais o

consenso americano julga que, apesar de serem pacientes de alto risco cardiovascular, o tratamento com estatinas não traz benefício e, portanto, não deve ser iniciado.

Esta é uma diferença importante com relação ao consenso da Sociedade Brasileira de Cardiologia, que julga que esses grupos deveriam ser considerados como alto risco e tratados como tal. Segunda exceção feita aos pacientes com mais de 75 anos, que de acordo com a American Heart Association (AHA) devem ser tratados com estatinas no máximo em moderada intensidade, pois mesmo que sejam considerados como de alto risco cardiovascular, a AHA julga que os benefícios do tratamento de alta intensidade com estatinas nesse grupo de pacientes não compensam os riscos, o que também não é preconizado pela Sociedade Brasileira de Cardiologia. Para pacientes com mais de 75 anos que já estejam em tratamento com alta intensidade e boa tolerância e sem efeitos colaterais, a AHA julga razoável manter esse tratamento.

Grupo 2

Pacientes com LDL-c > 190 mg/dℓ (suspeita de hipercolesterolemia familiar), desde que não se enquadrem no grupo de pacientes em hemodiálise ou ICC classes funcionais II a IV (mesmo racional explicitado anteriormente). Esses pacientes raramente atingem LDL-c menor que 100 mg/dℓ, mas a redução de 50% no valor do LDL-c já diminui significativamente o número de eventos cardiovasculares. Portanto, devem ser sempre tratados com estatina de alta intensidade, e casos selecionados podem ser considerados para associação com outras medicações hipolipemiantes além das estatinas.

Pacientes com mais de 75 anos podem ser considerados conforme riscos e benefícios para o tratamento com estatinas em moderada intensidade.

Grupo 3

Pacientes diabéticos entre 40 e 75 anos, LDL-c entre 70 e 189 e com risco de eventos cardiovasculares em 10 anos calculados pela calculadora de risco sugerida neste *guideline* > 7,5%. Pacientes diabéticos com risco calculado inferior a 7,5% em 10 anos devem receber terapia com estatina de moderada intensidade, no mínimo (nunca de baixa intensidade).

O ACC e a AHA julgam que o tratamento com estatinas só traz redução adicional de risco cardiovascular para pacientes que tenham o nível de LDL-c basal acima de 70 mg/dℓ, portanto, nunca indica tratamento medicamentoso, como profilaxia primária para

pacientes com LDL-c basal < 70 mg/dℓ, mesmo que sejam considerados clinicamente como de alto risco cardiovascular. Para pacientes diabéticos com menos de 40 anos ou mais de 75, o consenso americano sugere que seja considerado o cálculo do risco cardiovascular em 10 anos, a interação com os outros medicamentos em uso, os eventos adversos e a vontade do paciente para se decidir por introdução ou não do uso das estatinas, de continuação ou mudança de sua dose.

Grupo 4

Pacientes não diabéticos entre 40 e 75 anos com LDL de 70 a 189 e com risco cardiovascular estimado em 10 anos superior a 7,5%, pela mesma calculadora de risco. Esses pacientes podem receber tratamento com estatina de alta ou moderada intensidade. Para os pacientes com risco entre 5 e 7,5%, recomenda-se oferecer tratamento de moderada intensidade com estatinas. Pacientes com risco inferior a 5% não se beneficiam do tratamento com estatinas.

O *Guideline* de ACC/AHA de 2013 sugere como calculadora de risco a chamada *The Pooled Cohort Equations*, disponível para *download* no *site* http://my.americanheart.org/cvriskcalculator. Essa calculadora estima o risco de doenças ateroscleróticas cardiovasculares para os próximos 10 anos e também para toda a vida, e considera como de alto risco os indivíduos em que o risco for superior a 7,5% para os próximos 10 anos. Este *Guideline* considera para o cálculo descrito os seguintes parâmetros: sexo, raça, colesterol total, HDL-c, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, uso de anti-hipertensivos, diabetes melito e tabagismo. Conforme o resultado do risco calculado, sugere que:

- Se o risco for superior a 7,5% para os próximos 10 anos: o paciente se beneficia de tratamento de alta ou moderada intensidade com estatina
- Se o risco estiver entre 5 e 7,5%: deve-se considerar iniciar tratamento de moderada intensidade com estatina, avaliando fatores de risco adicionais. O tratamento com alta intensidade de estatina nesse grupo não trouxe benefício adicional na redução de risco cardiovascular, e os riscos inerentes às estatinas passaram a ultrapassar os benefícios quando utilizadas em altas doses neste grupo de pacientes. Especialmente o risco de desenvolvimento de diabetes melito, que foi estimado em 0,1 paciente para cada cem tratados com estatina em moderada intensidade por ano,

e de 0,3 paciente para cada cem tratados com estatina em alta intensidade por ano. O risco de miopatia foi estimado em 0,01 paciente para cada 100 tratados por ano, e o risco de AVC hemorrágico foi o mesmo das miopatias. Como a proteção conferida contra eventos cardiovasculares é muito maior do que o risco oferecido para incidência de diabetes melito tipo 2 nesses pacientes, o medo do aparecimento do diabetes não deve ser uma justificativa para a não introdução de estatinas em moderada intensidade para este grupo de pacientes

- Se com risco inferior a 5%: deve-se apenas orientar modificações de estilo de vida como dieta associada à atividade física. Não se deve indicar estatina para esse grupo de pacientes, pois o benefício não ultrapassa o risco.

Pelas recomendações do *guideline* da ACC/AHA de 2013, deve-se evitar a terapia de alta intensidade em indivíduos acima de 75 anos, em pacientes em uso de polifarmácia nos quais possa haver interação medicamentosa com estatinas e naqueles com antecedente de intolerância a estatinas. Outros pacientes com risco de maior incidência de eventos adversos com estatinas são aqueles com hepatopatia, miopatias, múltiplas comorbidades ou AVC hemorrágico prévio, especialmente se forem asiáticos. Nesses pacientes, mesmo que teoricamente estejam no grupo que se beneficiaria de um tratamento de alta intensidade (por serem grupo de prevenção secundária, ou nível de LDL-c > 190 mg/dℓ ou > 7,5% de risco cardiovascular em 10 anos), pode-se considerar um tratamento apenas com estatina em moderada intensidade. Visando evitar excesso de eventos adversos com as estatinas, esse consenso também contraindica o uso de sinvastatina na dose de 80 mg/dia.

Para os indivíduos que não se enquadram em nenhum dos quatro grupos com maior benefício do uso das estatinas, como os pacientes com menos de 40 anos e mais de 75, outros fatores podem ser levados em consideração para a decisão terapêutica:

- Valor de LDL-c > 160 mg/dℓ
- Hiperlipidemias genéticas
- História familiar de doença cardiovascular prematura (< 55 anos em sexo masculino < 65 anos em sexo feminino)
- Proteína C reativa ultrassensível > 2 mg/dℓ
- Escore de cálcio ≥ 300 unidades Agatson ou > percentil 75 para sexo, idade e etnia

- ITB < 0,9
- Alto risco cardiovascular previsto até o fim da vida pela calculadora de risco, mas o consenso não especifica quanto seria o valor considerado como de alto risco para eventos cardiovasculares até o fim da vida.

Essa diretriz classifica da seguinte maneira os tratamentos com estatina de baixa, moderada e alta intensidade:

- Tratamento de baixa intensidade: tratamento que tem como objetivo redução < 30% do LDL-c. Exemplos: sinvastatina 10 mg/dia, pravastatina 10 a 20 mg/dia, lovastatina 20 mg/dia ou pitavastatina 1 mg/dia
- Tratamento de moderada intensidade: tratamento que tem como objetivo redução de 30 a 50% do LDL-c. Exemplos: atorvastatina 10 a 20 mg/dia, rosuvastatina 5 a 10 mg/dia, sinvastatina 20 a 40 mg/dia, pravastatina 40 a 80 mg/dia, lovastatina 40 mg/dia ou pitavastatina 2 a 4 mg/dia
- Tratamento de alta intensidade: tratamento que tem como objetivo redução > 50% do LDL-c. Exemplos: atorvastatina 40 a 80 mg/dia ou rosuvastatina 20 a 40 mg/dia.

O *guideline* da ACC/AHA não encontrou benefício na associação de outras medicações hipolipemiantes às estatinas visando reduzir ainda mais os níveis lipídicos, como o ácido nicotínico ou os fibratos. Portanto, para esta diretriz, o uso desse tipo de medicação não está recomendado. Sugere-se que o tratamento seja feito exclusivamente com estatinas, na intensidade estabelecida conforme o risco do paciente, independentemente do valor final de LDL-c alcançado com aquele nível de estatina. Não se devem fazer associações de medicamentos visando atingir um valor predeterminado de LDL-c.

Assim como acontece com todas as diretrizes, o contexto, a individualização do tratamento e a análise cuidadosa dos fatores de risco de cada paciente devem prevalecer. Mais importante do que o risco absoluto, como um simples número para o paciente, é a avaliação de suas características individuais (idade, comorbidades, expectativa de vida, outros fatores de risco cardiovasculares e aderência ao tratamento).

Em 2015, na publicação do Standards of Medical Care in Diabetes, a ADA concorda com o consenso da ACC/AHA e passa a recomendar o controle lipídico dos

pacientes diabéticos da mesma forma aqui descrita, ou seja, sem metas lipídicas, mas sim com o uso de estatinas em intensidades diferentes conforme o grau de risco do paciente.

Posicionamento da Sociedade Brasileira de Diabetes

O posicionamento da Sociedade Brasileira de Diabetes para tratamento de dislipidemia nos pacientes diabéticos, segundo o *Diabetology & Metabolic Syndrome*, de maio de 2014, está descrito a seguir.

Diante de tantos consensos e diretrizes para o tratamento da dislipidemia, em maio de 2014 a Sociedade Brasileira de Diabetes publicou um novo posicionamento desta sociedade para o tratamento da dislipidemia nos pacientes diabéticos, em parte bastante baseado no consenso americano da ACC/AHA de novembro de 2013.

Segundo estas novas diretrizes, todo paciente diabético com antecedente de doença aterosclerótica (IAM, procedimentos para revascularização coronariana, AVC, doença aterosclerótica em carótidas, estenose de artérias renais, obstrução de artérias periféricas ou aneurisma de aorta) deve ser tratado com estatina em alta intensidade, para redução de pelo menos 50% nos níveis de LDL-c. Como meta alternativa, permite-se manter um LDL-c < 70 mg/dℓ.

Para pacientes diabéticos com LDL-c > 190 mg/dℓ, deve-se oferecer também terapia com estatina de alta intensidade, assim como o recomendado pela ACC/AHA para pacientes não diabéticos.

Assim como o proposto pelo consenso de ACC/AHA, a Sociedade Brasileira de Diabetes propõe que pacientes em hemodiálise não iniciem o uso de estatina, uma vez que estudos mostraram aumento do risco de AVC hemorrágico e falta de benefício cardiovascular, apesar da redução do nível de LDL-c com o uso de estatinas neste grupo de pacientes. No entanto, a Sociedade Brasileira de Diabetes não recomenda suspender o uso de estatinas de pacientes renais crônicos que já vinham em uso destas medicações de modo bem tolerado antes de iniciarem o tratamento hemodialítico. Da mesma maneira, não recomenda a introdução de estatinas para pacientes com ICC classes funcionais II a IV, uma vez que estudos também não demonstraram benefício cardiovascular com o uso de estatinas nesse grupo de pacientes.

Para pacientes diabéticos sem antecedentes cardiovasculares e com LDL-c < 190 mg/dℓ, deve-se avaliar a sua idade e a presença de fatores de risco cardiovasculares adicionais. Pacientes com 40 a 75 anos com mais um fator de risco adicional (hipertensão, tabagismo, história familiar de doença cardiovascular em parente de primeiro grau do sexo masculino com < 55 anos ou do sexo feminino com < 65 anos, presença de retinopatia ou de microalbuminúria), devem iniciar o tratamento com estatinas de moderada intensidade. A Sociedade Brasileira de Diabetes não estabelece mais a meta de LDL-c para estes pacientes (ou seja, não se deve mais almejar uma meta de LDL-c < 100 mg/dℓ como se preconizava anteriormente, mas apenas utilizar estatinas de moderada intensidade visando à redução do nível basal de LDL-c em pelo menos 30%).

Para os pacientes que não se enquadraram em nenhum dos grupos anteriores, por serem diabéticos sem nenhum fator de risco adicional ou diabéticos com menos de 40 anos ou com mais de 75 anos, deve-se fazer um cálculo do risco predito de eventos cardiovasculares nos próximos 10 anos por meio de uma calculadora de risco proposta pela Sociedade Brasileira de Diabetes, chamada de "UKPDS *risk engine*". Trata-se de uma calculadora de risco baseada nos achados do estudo *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS), que leva em consideração a idade do paciente, sexo, tempo de diabetes, etnia, tabagismo, presença de fibrilação atrial, valor da hemoglobina glicada (HbA1C), colesterol total, HDL-c e pressão arterial sistólica (PAS). A calculadora fornece o risco de evolução para DAC fatal e não fatal bem como para AVC fatal e não fatal nos próximos 10 anos. Deve-se considerar de alto risco o paciente que apresentar risco de DAC > 20% para os próximos 10 anos (devendo-se tratar esse grupo de pacientes com estatina de moderada intensidade), de risco intermediário os pacientes com risco entre 10 e 20% (devendo-se tratar esse grupo com estatinas também em moderada intensidade), e de baixo risco os pacientes com risco < 10% (para esse grupo de pacientes diabéticos, não está indicado o tratamento com estatinas). Recomenda-se que todo paciente diabético sem antecedente de doença aterosclerótica seja reestratificado anualmente por meio dessa calculadora de risco.

A calculadora de risco UKPDS pode ser encontrada no *site* http://www.dtu.ox.ac.uk/riskengine/download.php.

Diferentemente da calculadora de risco proposta por ACC/AHA, a calculadora de

risco da Sociedade Brasileira de Diabetes possibilita o cálculo de risco para pacientes com menos de 40 anos, o que é muito útil, especialmente para o grupo de pacientes diabéticos tipo 1, geralmente mais jovens.

Para o grupo de pacientes diabéticos classificados como de risco cardiovascular intermediário, a Sociedade Brasileira de Diabetes sugere que seja realizada uma tomografia de coronárias para cálculo do escore de cálcio, se possível e disponível. Isso porque até 28,5% dos pacientes diabéticos podem apresentar um escore de cálcio < 10, o que reestratifica esse grupo de pacientes no grupo de baixo risco, que, portanto, não será alvo de tratamento com estatinas. Trata-se de um exame com alto valor preditivo negativo de coronariopatia, de modo que pode amenizar o excesso de prescrição de estatinas para pacientes diabéticos de baixo risco. Caso o escore de cálcio seja superior a 10, o paciente deve ser tratado com estatina de moderada intensidade, assim como o grupo de risco moderado/alto.

A Sociedade Brasileira de Diabetes coloca que a associação de estatinas com fibratos não deve ser indicada na maioria dos pacientes, pois não tem mostrado benefício adicional ao da terapia com estatinas isoladamente do ponto de vista cardiovascular. Como em um estudo pareceu haver um benefício isoladamente para o grupo de pacientes diabéticos do sexo masculino com triglicerídios > 204 mg/dℓ e HDL-c < 34 mg/dℓ na associação de fenofibrato com sinvastatina, então pode-se considerá-la para casos semelhantes, mas sugere-se que mais estudos sejam realizados para confirmar esse benefício. Até o momento, parece que o benefício dos fibratos só é incontestável para evitar o risco de pancreatite em pacientes com triglicerídios > 500 mg/dℓ.

Assim como o proposto por ACC/AHA, a Sociedade Brasileira de Diabetes sugere evitar tratamento de alta intensidade em pacientes em que os eventos adversos das estatinas podem ser mais importantes, como naqueles com mais de 75 anos, polimedicados, insuficiência renal crônica, insuficiência hepática, doenças musculares ou mialgias, antecedente de AVC hemorrágico, especialmente se forem asiáticos, e histórico de intolerância prévia às estatinas.

Sugestões de leitura

Berglund et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society Clinical Practice guideline. J

Clin Endocrinol Metab. 2012;97(9):2969-89.

Bertoluci et al. Diabetes and cardiovascular disease: from evidence to clinical practice – position statement 2014 of Brazilian Diabetes Society. *Diabetes & Metabolic Syndrome*. 2014;6(58).

Goff DC et al. ACC/AHA Guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2013.

National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143.

Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose.*Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2013;101(4).

Xavier HT et al. V Diretriz brasileira de dislipidemia e prevenção de aterosclerose.*Arq Bras Cardiol*. 2013;101(4Supl.1):1-22.

* DCV: incluem IAM, angina instável, angina estável, procedimentos coronarianos ou de revascularização arterial ou evidência clínica de isquemia miocárdica, AVC ou ataque isquêmico transitório (AIT) ou outro tipo de doença cerebrovascular ou carotídea, doença arterial periférica e aneurisma de aorta abdominal. O paciente pode ter doença aterosclerótica clínica (como as descritas anteriormente) ou subclínica, detectada apenas em exames de imagem, mesmo que assintomática. Esses pacientes apresentam risco de evento cardiovascular superior a 20% em 10 anos, portanto, são considerados de alto risco independente do valor encontrado no escore de risco.

** Equivalentes de risco de doença cardiovascular: incluem a presença de diabetes melito tipo 1 e 2, insuficiência renal crônica (creatinina = 1,5 mg/dℓ ou *clearance* de creatinina < 60 mℓ/min) e hipercolesterolemia familiar. Esses pacientes também são automaticamente considerados como de alto risco cardiovascular e não precisam passar pelo cálculo do escore.

98

Dislipidemias Primárias

Introdução

As dislipidemias primárias representam alterações nas concentrações plasmáticas dos lipídios relacionadas com defeitos genéticos que afetam diretamente o metabolismo das lipoproteínas. Podem ser classificadas em:

- Hipercolesterolemias primárias:
    - Hipercolesterolemia familiar
    - Defeito familiar da apolipoproteína B (apo B-100)
    - Hiperlipidemia familiar combinada
    - Mutação ativadora da PCSK9, proproteína convertase subtilisin/kexin tipo 9, que degrada o receptor de LDL, denominado receptor BE
    - Hipercolesterolemia autossômica recessiva
- Hipertrigliceridemias primárias:
    - Hiperquilomicronemia
    - Hipertrigliceridemia familiar
    - Hiperlipidemia familiar combinada
- Hiperlipidemias mistas primárias:
    - Disbetalipoproteinemia
    - Hiperlipidemia familiar combinada
- Distúrbios primários do metabolismo da lipoproteína de alta densidade (HDL):
    - Hipoalfalipoproteinemia familiar
    - Deficiência de lecitina-colesterol-aciltransferase (LCAT)
    - Doença de Tangier
    - Deficiência da proteína de transferência do colesterol esterificado (CETP).

Hipercolesterolemias primárias

As hipercolesterolemias primárias são as dislipidemias caracterizadas por aumento de LDL-c e do colesterol total, causadas por alterações genéticas. As mais conhecidas estão descritas a seguir.

Hipercolesterolemia familiar

A hipercolesterolemia familiar é uma doença de herança autossômica dominante, relativamente comum, com incidência de 1:500 para heterozigotos e 1:1.000.000 para homozigotos.

É causada pela mutação no gene do receptor de LDL, conhecido como receptor BE (localizado no cromossomo 19), resultando em disfunção ou ausência desse receptor nas células do fígado e tecidos periféricos, levando a aumento das concentrações plasmáticas de LDL-c e de colesterol total. Há mais de mil variantes alélicas descritas e não parece haver associação entre o tipo de mutação e a gravidade da dislipidemia. No entanto, pacientes homozigotos sempre terão quadro clínico mais exuberante que os heterozigotos.

O defeito genético pode estar na síntese do receptor de LDL-c (classe 1), no transporte do receptor BE do retículo endoplasmático para o aparelho de Golgi (classe 2), na ligação do receptor BE à apo B do LDL-c (classe 3), na internalização do complexo BE-LDL-c (classe 4) ou no desligamento do BE-LDL-c (classe 5), não conseguindo reciclar o receptor BE para a membrana plasmática (Figura 98.1).

A hipercolesterolemia familiar cursa com um aumento de LDL-c de 2 a 3 vezes nos heterozigotos e 3 a 6 vezes nos homozigotos. O LDL-c já se apresenta elevado desde o nascimento (LDL-c > 110 mg/dℓ na criança e > 190 mg/dℓ no adulto). Causa doença arterial coronariana (DAC) precocemente, presente em indivíduos desde a infância até os 20 anos de idade no caso de homozigotos, e antes dos 40 anos no caso dos heterozigotos.

A ausência de receptores BE prejudica a remoção do plasma das lipoproteínas que dependem destes receptores para esta remoção, como as partículas de LDL, cujo ligante é a apo B-100, e as lipoproteínas de densidade intermediária (IDL) remanescentes, cujo ligante é a apo E. Apesar dos receptores BE serem também importantes para o clareamento das partículas de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), estas são

retiradas do sangue por outros tipos de receptores que se ligam também à apo E (p. ex., LPR-1, proteína 1 relacionada ao receptor da lipoproteína de baixa densidade), e por isso não ocorre hipertrigliceridemia nos quadros de hipercolesterolemia familiar.

Cerca de 1.000 variantes alélicas

Classes	Tipo de mutação
1	Defeito na síntese
2	Ausência de transporte do RE para Golgi
3	Deficiência na ligação a LDL
4	Defeito na internalização do complexo LDLR-LDL
5	Defeito no desligamento do complexo LDLR-LDL

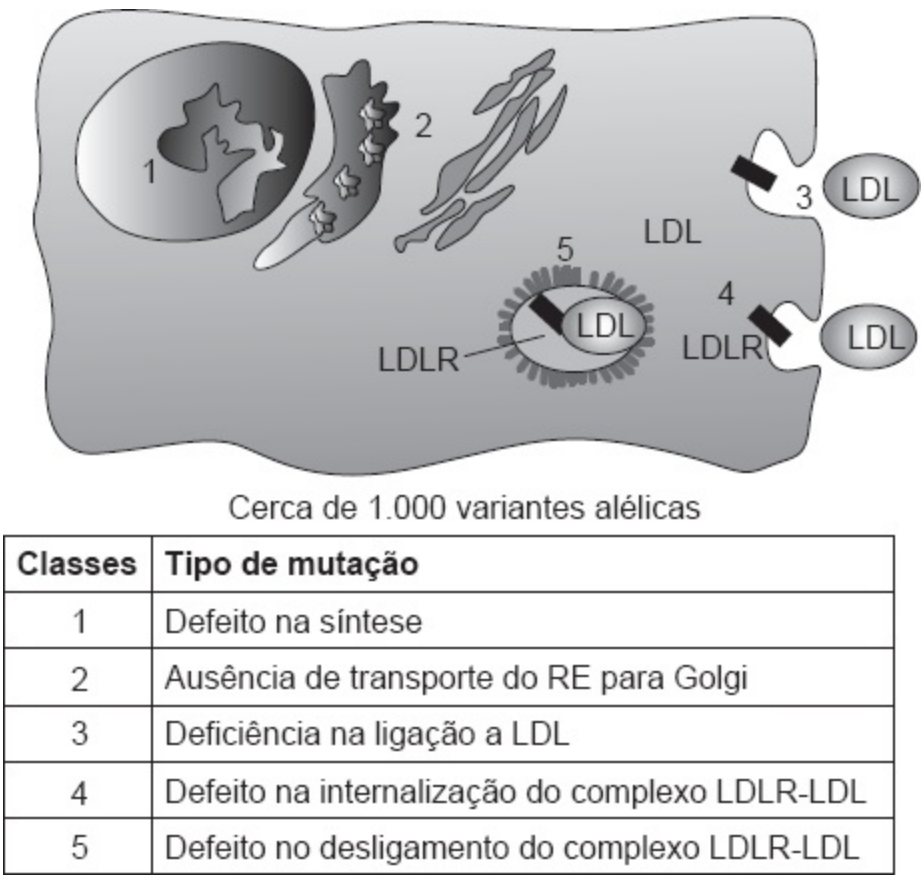



Figura 98.1 Hipercolesterolemia familiar. Mutação no receptor BE. Adaptada de Quintão, 2011.

O excesso de LDL-c no plasma passa a ser captado pelos receptores*scavenger* dos macrófagos, principalmente de partículas de LDL oxidada, levando ao acúmulo de colesterol esterificado no interior destes macrófagos, principalmente na camada íntima arterial e na pele. Nos tendões, o colesterol não esterificado se acumula no extracelular em associação com fibrilas de colágeno, formando os xantomas tendinosos, achado característico da hipercolesterolemia familiar. Esses xantomas estão presentes em 75% dos heterozigotos e em 100% dos homozigotos. Geralmente são vistos no tendão do calcâneo ou nos tendões extensores das mãos. Pode haver dor articular semelhante à artrite reumatoide por infiltração de cristais de colesterol no líquido sinovial e também tendinites recidivantes. Outras características clínicas da hipercolesterolemia familiar

incluem o xantelasma e o arco córneo prematuro (ou seja, em indivíduos com menos de 40 anos). Os indivíduos homozigotos apresentam frequentemente os xantomas tuberosos (acúmulo de colesterol na derme ou em articulações) quase exclusivos dessa doença, que podem ser observados a partir dos 6 anos de idade (Tabela 98.1).

O diagnóstico da forma heterozigótica deve ser suspeitado pela presença de concentrações plasmáticas elevadas de colesterol total e LDL-c, triglicerídios normais, xantomas tendinosos e história familiar ou pessoal de DAC precoce. Como diagnóstico diferencial, é necessário lembrar do defeito familiar de apo B-100, que pode ter o fenótipo idêntico, incluindo os xantomas tendinosos, e da hiperlipidemia familiar combinada, que também pode cursar com elevação isolada de LDL-c, mas geralmente não cursa com xantomas tendinosos. O diagnóstico da hipercolesterolemia familiar é principalmente clínico e laboratorial, uma vez que a detecção de uma das várias mutações no receptor do LDL-c (receptor BE) apenas é realizada em centros de pesquisa especializados. Além disso, o diagnóstico é importante não apenas para o tratamento daquele indivíduo, mas para a identificação de outros membros da família portadores da doença e que têm alto risco de desenvolver DAC.

O tratamento desses pacientes inclui sempre pesquisar e tratar outros fatores de risco cardiovascular, como hipertensão, tabagismo, diabetes, baixas concentrações de HDL-colesterol (HDL-c), sedentarismo e obesidade. O tratamento deve ser baseado em dieta com baixos teores de gordura total e saturada (aproximadamente 20% e 7% das calorias totais diárias, respectivamente) e de colesterol (< 200 mg/dia), associado ao tratamento medicamentoso. As modificações da dieta geralmente cursam com redução de 15 a 20% do colesterol plasmático. Com o desenvolvimento de inibidores da beta-hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase (estatinas) mais potentes, a redução adequada do colesterol pode ser alcançada. Na maioria das vezes, é necessária a associação de outras medicações, como ezetimibe, que atua na porção proximal do intestino delgado, bloqueando a absorção do colesterol proveniente da alimentação e da bile via inibição do transportador de colesterol chamado NPC1L1 (proteína Niemann-Pick C1L1). A associação do ezetimibe ao tratamento com estatina acrescenta uma redução adicional de cerca de 20% no LDL-c, em conjunto ou não com outras medicações complementares, como colestiramina e fitoesteróis. Inibidores da HMG-CoA redutase associados a sequestrantes dos ácidos biliares ou inibidores da absorção intestinal de colesterol atuam reduzindo o conteúdo intracelular de colesterol das

células e, dessa maneira, aumentam a expressão de receptores funcionais de LDL (receptor BE do alelo normal), que captam o LDL-c da circulação (Figura 98.2). Os heterozigotos respondem razoavelmente bem às estatinas, mas os homozigotos têm resposta ruim, pois como não apresentam receptor BE na superfície das células, não conseguem aumentar o número de receptores de LDL-c consequente à redução da concentração de colesterol no intracelular induzida pelas estatinas.

Tabela 98.1 Características da hipercolesterolemia familiar: heterozigoto × homozigoto.

Características	Heterozigoto	Homozigoto
Frequência	1/500	1/1.000.000
Aumento de LDL-c	2 a 3 vezes	3 a 6 vezes
Início clínico de DAC	40 anos	Da infância aos 20 anos
Xantomas	75%	100%

Em razão da alta penetrância dessa doença e do grande risco cardiovascular que ela promove, os indivíduos acometidos devem ser tratados desde jovens, e o alvo do LDL-c deve ser < 70 mg/dℓ, pois são considerados como equivalentes de doença cardiovascular pela V Diretriz Brasileira de Dislipidemias, de outubro de 2013. Caso se opte por seguir a diretriz americana da American Heart Association (AHA), esses pacientes devem ser tratados com estatina de alta intensidade (atorvastatina 40 a 80 mg/dia ou rosuvastatina 20 a 40 mg/dia), visando à redução de pelo menos 50% nos níveis de LDL-c.

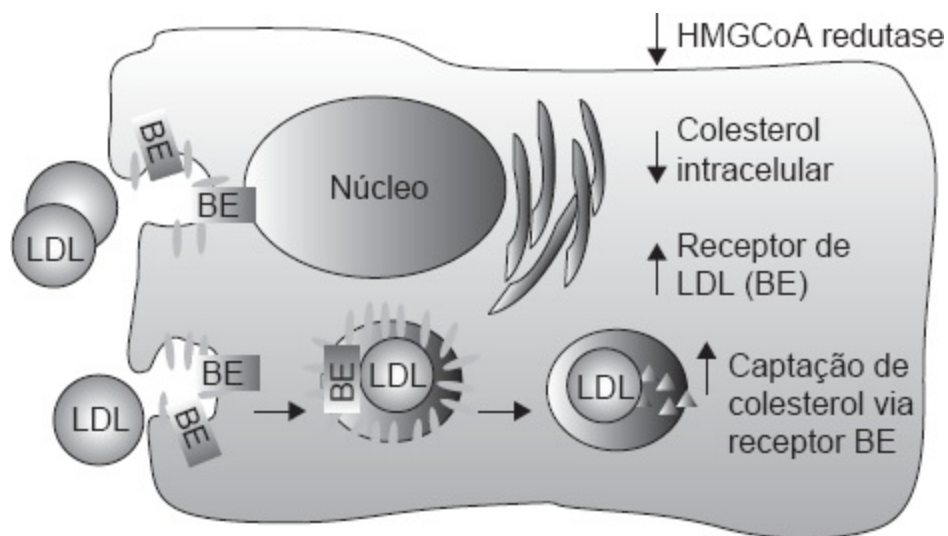



Figura 98.2 Mecanismo de ação das estatinas: inibidoras competitivas da HMG-CoA redutase. Por meio da inibição dessa enzima-chave na síntese intracelular do colesterol, ocorre redução do conteúdo intracelular de colesterol e, consequentemente, aumento da síntese de receptores BE com maior captação de LDL-c do plasma e redução dos níveis de colesterol total e LDL-c.

Resumo do tratamento

- A dieta pobre em gorduras é capaz de reduzir o LDL em, no máximo, 15 a 20%, caso seja bem restrita. Deve-se evitar carne, embutidos e queijos, para conseguir menos de 20% e de 7% de gorduras total e saturada, respectivamente, e menos de 200 mg/dia de colesterol
- A estatina nos indivíduos homozigotos não apresenta boa resposta, mas deve ser sempre prescrita, pois contribui em, pelo menos, cerca de 10 a 15% de redução adicional do LDL-c. Só pode ser prescrita para crianças acima de 8 anos. Antes disso, o tratamento farmacológico deve ser realizado com colestiramina e fitoesteróis
- Ezetimibe atua na porção proximal do intestino delgado, bloqueando o transportador NPC1L1 e, portanto, a absorção do colesterol proveniente da alimentação e da bile ocasionando redução adicional de aproximadamente 20% no LDL-c
- O meio mais eficaz de tratamento seria a remoção seletiva de LDL-c do plasma ou do sangue, por meio de aférese extracorporal associada à adsorção de LDL-c, realizada a cada 1 a 3 semanas junto com o tratamento medicamentoso com

redutores de LDL-c. Esse tratamento se reserva aos casos excepcionais, como crianças portadoras da forma homozigótica com níveis plasmáticos de LDL-c muito elevados ou gestantes

- Perspectivas: transplante hepático, que leva à produção de receptores funcionais de LDL-c, e terapia gênica, com o desenvolvimento de um receptor de LDL-c transgênico para as células hepáticas.

Defeito familiar da apo B-100

É uma doença de herança autossômica dominante, relativamente comum, com incidência de 1:1.000, menos comum que a hipercolesterolemia familiar forma heterozigótica. É causada por uma mutação no gene da apo B-100, localizado no cromossomo 2. A apo B-100 é responsável pela afinidade da ligação do LDL-c ao seu receptor (receptor BE). Essa mutação causa redução da afinidade de ligação da LDL ao seu receptor BE retardando a remoção do LDL-c do plasma (em cerca de 50%) e, consequentemente, causando aumento de LDL-c no plasma. A mutação mais frequente é caracterizada pela troca de arginina por glutamina na posição do aminoácido 3.500. Essa mutação leva à alteração da conformação da proteína no domínio de ligação ao receptor BE e reduz sua capacidade de acoplamento a esse receptor. O isolamento de partículas LDL-c com mutação na apo B-100 demonstrou que a capacidade de ligação dessa lipoproteína ao seu receptor BE é de cerca de 4 a 9% do valor normal. Outras mutações já foram descritas, como a troca da arginina por um triptofano no aminoácido de posição 3.500 e a substituição de cisteína por arginina no aminoácido de posição 3.531.

Apesar de outras partículas, como VLDL e quilomícrons, também apresentarem a proteína apo B-100 na sua composição, essas lipoproteínas não se acumulam nessa condição clínica, pois podem ser captadas do sangue por outros tipos de receptores celulares, específicos para moléculas de apo E.

O quadro clínico de uma família com defeito familiar de apo B-100 é muito semelhante ao de uma família com hipercolesterolemia familiar. Caracteriza-se por aumento importante de LDL-c desde a infância, presença de xantomas tendinosos, xantelasmas e história pessoal ou familiar de doença coronariana prematura. Embora compartilhem várias características, pacientes portadores de hipercolesterolemia familiar parecem ter um fenótipo mais grave do que os portadores de defeito familiar da apo B-100, tanto nas formas homozigóticas quanto nas heterozigóticas.

Presumivelmente, acredita-se que o fenótipo da deficiência familiar de apo B-100 seja menos grave, pois apesar da ligação da apo B-100 aos receptores BE estar prejudicada no defeito familiar de apo B-100, ela não está ausente.

Apenas pela avaliação clínica não é possível realizar o diagnóstico diferencial entre hipercolesterolemia familiar e defeito familiar da apo B-100, sendo o diagnóstico diferencial possível somente pelo estudo genético da mutação. Geralmente, diante de um quadro clínico como este, a principal hipótese diagnóstica é de hipercolesterolemia familiar, por ser mais frequente que o defeito familiar da apo B-100, e, caso a pesquisa da mutação do receptor BE resulte negativa, então se procede à pesquisa da mutação da apo B-100.

O tratamento é semelhante ao descrito para hipercolesterolemia familiar e consiste em dieta pobre em gorduras e colesterol associada a um esquema de medicamentos incluindo inibidores de HMG-CoA redutase (estatinas), inibidores da absorção intestinal do colesterol (ezetimibe) e, muitas vezes, sequestrante de ácidos biliares (colestiramina). Os membros da família também devem ser rastreados para a mutação.

Hiperlipidemia familiar combinada

Originalmente descrita em 1973, a hiperlipidemia familiar combinada é uma doença de herança autossômica dominante, de causa genética e patogênese metabólica desconhecida (acredita-se que seja uma doença poligênica), caracterizada por elevação plasmática de colesterol, triglicerídios e maior suscetibilidade à DAC.

Apresenta incidência de 1:100 na população geral, e está presente em 10 a 20% dos indivíduos que já apresentaram infarto agudo do miocárdio, caracterizando-se por ser a mais comum de todas as dislipidemias primárias. É a única hipercolesterolemia primária que não cursa com xantomas.

Apesar de mostrar padrão de herança autossômica dominante, sabe-se que esse tipo de dislipidemia é fortemente influenciado por fatores ambientais, e acredita-se que a resistência à insulina seja peça-chave no seu desenvolvimento. Causa um tipo de hiperlipidemia mista, com aumento de LDL-c e triglicerídios, portanto, diferente dos dois tipos descritos anteriormente, mas também pode ocorrer como hipercolesterolemia isolada ou hipertrigliceridemia isolada. Pode ainda cursar com aumento de VLDL, apo B, quilomícrons e remanescentes, além de partículas de LDL-c pequenas e densas e

redução de HDL-c.

O fenótipo é variável e existem indivíduos com hipertrigliceridemia isolada, hipercolesterolemia isolada ou associação de ambas as manifestações. Na mesma família, podem ser encontrados indivíduos com manifestações diferentes. Além disso, a apresentação pode ser variada ao longo da vida da pessoa afetada, conforme mudanças em seu peso e sensibilidade à insulina. A variabilidade no tipo de hiperlipidemia é uma pista útil que indica que o paciente pode apresentar essa doença. Muitas vezes ela vem associada a manifestações de síndrome metabólica e resistência à insulina, como redução das concentrações de HDL-c, hipertensão, hiperuricemia, obesidade visceral e intolerância à glicose. Apesar de ter herança autossômica dominante, na maioria dos casos a manifestação clínica de dislipidemia ocorre após a puberdade, juntamente com outros componentes da síndrome metabólica (diferente da hipercolesterolemia familiar e do defeito familiar da apo B-100, nas quais os indivíduos já nascem com LDL-c elevado), mas já foram descritas crianças com o fenótipo.

O tratamento envolve dieta associada a atividade física e tratamento farmacológico com estatinas ou fibratos (direcionado à anormalidade lipídica predominante) e, se necessário, associação com outras drogas (ezetimibe, colestiramina e fitoesteróis). Os familiares afetados devem ser identificados e tratados.

Mutação no gene que codifica a proproteína convertase subtilisin/kexin tipo 9

A proteína PCSK9 se liga nos receptores de LDL (receptor BE), promovendo su degradação e consequentemente reduzindo a taxa de remoção de LDL-c do plasma.

A mutação ativadora do gene que codifica a proteína PCSK9 (gene presente no cromossomo 1) pode levar a um quadro de hipercolesterolemia primária muito rara, de herança autossômica dominante. Por outro lado, indivíduos que apresentam mutações relacionadas com a redução de função dessa proteína (mutações inativadoras) apresentam concentrações mais baixas de LDL-c e risco mais baixo de doença cardiovascular, como já demonstrado na população afro-americana.

Oligonucleotídios *antisense* são pequenas sequências de nucleotídios que se ligam ao RNA mensageiro e inibem a síntese proteica. Oligonucleotídios *antisense* dirigidos para o gene da PCSK9 e anticorpos monoclonais dirigidos contra a proteína PCSK9

foram desenvolvidos e podem levar à redução do LDL-c em 20 a 50%. Recentemente foi publicado na revista *New England Journal of Medicine* (NEJM) um estudo clínico multicêntrico e randomizado, de curta duração, incluindo pacientes portadores de hipercolesterolemia primária com o uso de um inibidor monoclonal da proteína PCSK9, visando aumentar a reciclagem de receptores LDL-c por meio da inibição de sua degradação e, consequentemente, reduzir os níveis plasmáticos de LDL-c. Esse estudo demonstrou que a associação do anticorpo monoclonal ao tratamento com atorvastatina é capaz de levar a uma maior redução do LDL-c, quando comparado à atorvastatina isoladamente. Esse e outros estudos tornam os inibidores PCSK9 (sejam anticorpos monoclonais ou oligonucleotídios *antisense* que inibem a síntese proteica) um potencial alvo terapêutico para o tratamento dessas dislipidemias, principalmente nos casos em que o alvo não foi atingido com altas doses de estatinas ou naqueles pacientes que não toleram esses medicamentos.

■ Hipercolesterolemia autossômica recessiva

A hipercolesterolemia autossômica recessiva foi identificada em famílias da Sardenha e do Líbano. É uma doença de herança autossômica recessiva raríssima, causada por mutação no gene *Arh*, que codifica a proteína ARH, essencial para a estabilidade da ligação da LDL ao seu receptor BE e a internalização desse conjunto. Causa redução na internalização do receptor de LDL, com consequente aumento do nível sérico dessa lipoproteína. Os pacientes afetados apresentam características clínicas semelhantes aos pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica, porém o nível sérico de colesterol e LDL-c dos pais é normal. É a única hipercolesterolemia familiar autossômica recessiva. O tratamento é semelhante aos já descritos anteriormente.

Hipertrigliceridemias primárias

São as dislipidemias de origem genética caracterizadas pelo aumento do nível sérico de triglicerídios. A hipertrigliceridemia leva também a maior risco cardiovascular e de pancreatite nos casos com triglicerídios acima de 500 a 1.000 mg/dℓ. Para pacientes com triglicerídios entre 200 e 1.000 mg/dℓ, o ideal é avaliar o colesterol não HDL como meta terapêutica no lugar do LDL-c.

Dentre as causas de hipertrigliceridemia primária, as mais importantes estão

descritas a seguir.

Hiperquilomicronemia

A hiperquilomicronemia é causada por um defeito autossômico recessivo no gene da lipoproteína lipase (LPL) ou, mais comumente, no gene da apo C2, que é um cofator para ativação da LPL. A LPL é uma enzima presente na matriz do endotélio vascular, que metaboliza os triglicerídios de quilomícrons e VLDL, que são as lipoproteínas ricas em triglicerídios.

A deficiência da LPL é uma doença rara, de frequência muito baixa (1:1.000.000), quando se considera a frequência combinada de homozigotos e heterozigotos. A deficiência de LPL heterozigótica ocorre na frequência de 1:500 indivíduos na população geral, e esses indivíduos apresentam cerca de 50% de atividade da LPL, geralmente concomitante a hipertrigliceridemia leve a moderada, sendo o fenótipo exacerbado pela idade, obesidade e resistência insulínica. O diagnóstico definitivo é estabelecido pela demonstração da ausência de atividade da LPL no plasma após administração de heparina (solubiliza a LPL no plasma e aumenta sua atividade) ou por estudo molecular. A deficiência da apo C2 é uma doença autossômica recessiva, com quadro clínico idêntico ao da deficiência de LPL.

Na hiperquilomicronemia, os quilomícrons e as VLDL formadas pelo fígado não conseguem ser adequadamente hidrolisados pela LPL, que pode estar presente em menor quantidade ou com atividade menor que a habitual. O nível sérico de HDL-c cai pois sua formação depende em 25% da ação da LPL. As partículas grandes de quilomícrons e VLDL são hidrolisadas pela lipoproteína lipase hepática (LLH), enzima que reconhece tanto triglicerídios quanto fosfolipídios e não precisa de cofator para agir, formando partículas menores, que são mais aterogênicas e mais facilmente captadas por macrófagos. Pela ação da enzima CETP, ocorre significativa troca de colesterol e triglicerídios entre as partículas ricas em colesterol (LDL) e as partículas ricas em triglicerídios (quilomícrons e VLDL). Assim, as partículas de LDL também ficam grandes e passam a ser metabolizadas pela lipase hepática, até ficarem pequenas e densas, ou seja, mais aterogênicas (Figura 98.3).

Clinicamente, ocorre hipertrigliceridemia grave (> 1.000 mg/dℓ), com alto risco de pancreatite. O HDL-c é classicamente baixo e o LDL-c é quantitativamente normal, mas as partículas são pequenas e densas. Este perfil sempre ocorre em hipertrigliceridemia

de qualquer causa, pela ação da CETP seguida da ação da LLH. O diagnóstico geralmente é feito na infância ou na adolescência. Além dos episódios recorrentes de pancreatite, pode haver a formação de xantomas eruptivos (semelhantes a pústulas, que são formadas pela infiltração de triglicerídios ao longo da pele), e no fundo de olho pode ser observada hiperlipemia retinal (vasos da retina esbranquiçados, repletos de triglicerídios). Além disso, o acúmulo de triglicerídios no sistema reticuloendotelial pode levar à hepatoespenomegalia.

O plasma se torna visivelmente lipêmico após permanecer em repouso por 10 a 12 h, apresentando uma camada cremosa na sua superfície, composta pelos quilomícrons. Se o infranadante do plasma for turvo, indica também a presença de uma concentração elevada de VLDL-colesterol (VLDL-c; Figura 98.4).

Figura 98.3 A hiperquilomicronemia é causada por deficiência da lipoproteína

lipase (LPL) ou, mais comumente, por deficiência da apo C2, cofator para ativação da LPL. Esquema simplificado mostrando o metabolismo normal dos quilomícrons no organismo. Adaptada de Quintão, 2011.

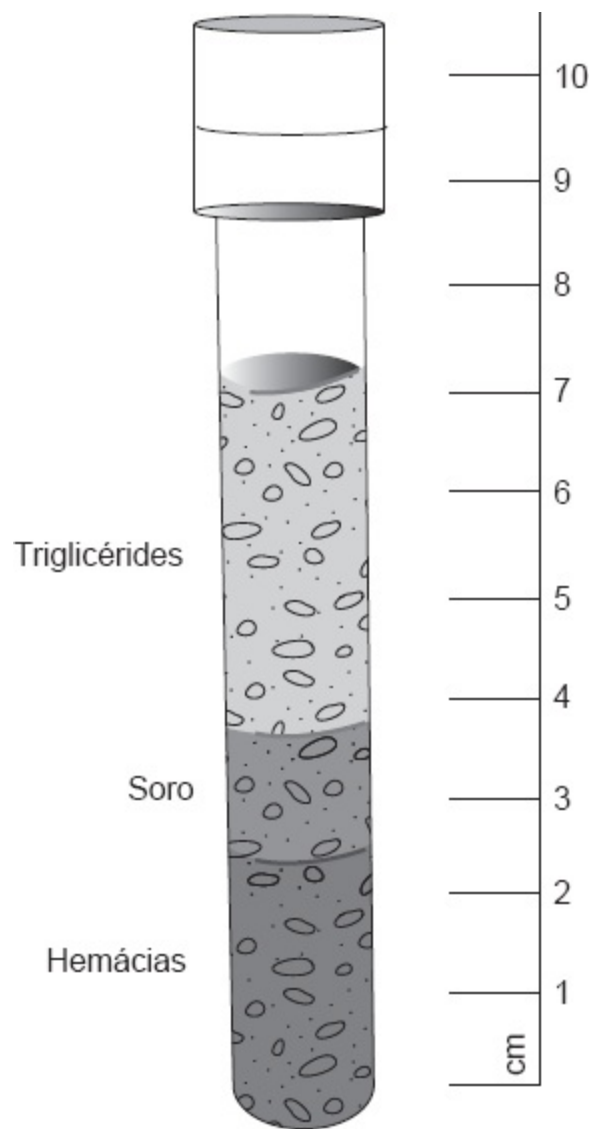



Figura 98.4 Hipertrigliceridemia grave – triglicerídios (TG) de 1.200 mg/dℓ.

O tratamento com fibratos e ácido nicotínico não é muito efetivo, já que esses pacientes não possuem LPL para metabolizar os quilomícrons advindos da dieta. O tratamento dessa doença precisa ser baseado na restrição dietética, com dieta muito pobre em gordura (10 a 15% das calorias totais diárias), causando melhora clínica muito rápida e em poucas semanas.

O ideal é manter apenas a gordura inerente aos alimentos pobres em gordura e

evitar todos os alimentos que apresentam gordura visível (manteiga, margarina, laticínios, gordura de carne, frango ou peixe e todos os tipos de óleos). Preferir carnes grelhadas, leite desnatado e queijos pobres em gordura, como ricota e queijo branco. Desse modo, o máximo que se consegue é deixar cerca de 12 a 14% das calorias diárias na forma de gordura, não se obtém uma redução maior por causa da gordura inerente aos alimentos. A meta principal do tratamento seria manter a trigliceridemia abaixo de 1.000 mg/dℓ, para tentar reduzir o risco de pancreatite.

Pacientes com pancreatite aguda por hipertrigliceridemia podem ser tratados com:

- Jejum associado à hidratação e analgesia e depois dieta muito pobre em gordura, co 10 a 15% das calorias totais diárias
- Assim que for possível a ingestão por via oral e houver tolerabilidade do paciente, inicia-se o tratamento com fibratos (genfibrozila 600 mg, 2 vezes ao dia ou equivalente)
- Os casos extremos podem ser tratados com plasmaférese para retirada desses triglicerídios, até que estes estejam abaixo de 500 mg/dℓ
- Bomba de insulina (0,1 a 0,3 UI/kg/h de insulina, controlando a glicemia com infusã de soro glicosado a 5%, objetivando que a insulina ative a LPL para maior degradação dos quilomícrons) pode ser considerada, principalmente para pacientes hiperglicêmicos
- Heparina profilática ou terapêutica, pois se sabe que a heparina é capaz de deslocar LPL do endotélio e solubilizá-la no plasma, aumentando a sua atividade inicialmente, mas depois pode ocorrer uma depleção dessa LPL, gerando un aumento rebote dos níveis de triglicerídios, devendo, assim, ser usada com cautela.

Hipertrigliceridemia familiar

Doença de herança autossômica dominante, com gene mutado ainda não definido e frequência também ainda não estabelecida. Causa elevação de triglicerídios (principalmente à custa de aumento do tamanho das partículas de VLDL-c e remanescentes), HDL-c baixo e LDL-c quantitativamente normal, mas com partícula pequenas e densas. A produção de apo B é igual, consequentemente não aumenta o número de partículas de VLDL-c, mas elas ficam maiores e mais ricas en triglicerídios. É um diagnóstico de exclusão, feito após a puberdade.

Tanto na hiperquilomicronemia quanto na hipertrigliceridemia familiar, o maior risco para os pacientes acometidos é o risco de pancreatite, uma vez que não ocorre um incremento significativo no risco cardiovascular destes pacientes. Portanto, o tratamento medicamentoso inicial a ser instituído é o uso de fibratos, visando manter o valor dos triglicerídeos abaixo de 1.000 mg/dℓ.

Hiperlipidemias mistas primárias

São as dislipidemias caracterizadas pelo aumento do nível sérico de LDL-c e de triglicerídios, causadas por algum tipo de mutação genética. São as causas mais importantes:

- Hiperlipidemia familiar combinada (já descrita nas hipercolesterolemias primárias)
- Disbetalipoproteinemia (hiperlipidemia tipo III de Fredrickson).

Disbetalipoproteinemia

A disbetalipoproteinemia é uma doença rara (prevalência geral de 1:10.000), de herança autossômica recessiva, causada por um defeito na ApoE, que apresenta afinidade reduzida aos seus receptores, prejudicando a captação periférica das lipoproteínas ricas nessa lipoproteína (quilomícron, VLDL-c e remanescentes). A apo E é uma proteína polimórfica na população. Existem três alelos (apo E2, E3 e E4) Cada indivíduo terá a combinação de dois desses alelos (seis combinações diferentes possíveis). Cerca de 60% da população é E3/E3, e apenas 1% é E2/E2. O alelo E2 é o que apresenta menor afinidade pelo receptor BE e também pela LPL. Já a apo E4 tem alta afinidade pelo receptor BE e pela LPL. A apo E3 tem um fenótipo intermediário entre os dois anteriores.

A descrição da disbetalipoproteinemia foi realizada em indivíduos E2/E2 ou com mutação da Apo E. Esses pacientes não conseguem ter a apo E reconhecida pelos receptores BE, de modo que acumulam as lipoproteínas ricas em apo E (quilomícrons, VLDL, remanescentes), que passam a ser captadas muito lentamente pelo fígado, e também lentamente metabolizadas pela LPL. Então sua captação dependerá muito dos receptores LRP-1, capazes de reconhecer a apo E. No entanto, não é todo indivíduo E2/E2 que apresenta o diagnóstico de disbetalipoproteinemia. Está muito associada à

presença concomitante de componentes da síndrome metabólica, como obesidade visceral e resistência insulínica, ou outras causas secundárias associadas de dislipidemia, como consumo de álcool e hipotireoidismo. Isso porque o receptor LRP-1 hepático é expresso na membrana dos hepatócitos por estímulo da insulina. Em situações de resistência à insulina, ocorre menor expressão de receptores LRP-1 e, portanto, menor captação das partículas de quilomícrons e VLDL, que passam a se acumular ainda mais e a cursar com níveis de triglicerídios ainda maiores.

Na disbetalipoproteinemia, ocorre elevação concomitante de LDL-c e triglicerídios em torno de 300 e 500 mg/dℓ de ambos. Os quilomícrons e VLDL acumulados podem ser metabolizados pela lipase hepática, que hidrolisa partículas de triglicerídios e fosfolipídios dessas lipoproteínas, deixando-as menores e mais aterogênicas. Além disso, serão alvo da ação da CETP, que também retira triglicerídios dessas lipoproteínas e as enriquece de colesterol, juntamente com o enriquecimento de LDL e HDL de triglicerídios, que também passam a ser alvo da LLH e acabam se tornando menores e mais aterogênicas.

O diagnóstico dessa doença é feito geralmente na idade adulta, e raramente em indivíduos com menos de 20 anos. O acúmulo plasmático de lipoproteínas ricas em colesterol leva à deposição destas nos macrófagos teciduais, que avidamente ligam e captam a VLDL e remanescentes. Ocorre assim a formação de células espumosas, que se manifestam como xantomas cutâneos (geralmente localizados em dobras, superfície flexora das mãos e joelhos) e também como doença vascular aterosclerótica. O desenvolvimento de aterosclerose clinicamente evidente após os 20 a 30 anos de idade indica a aterogenicidade potente dos remanescentes de lipoproteínas. O diagnóstico deve ser suspeitado em pacientes com elevações moderadas a intensas tanto das concentrações de LDL-c quanto de triglicerídios, com valores aproximadamente iguais variando de 300 a 400 mg/dℓ. Como essa doença é comumente recessiva, em geral não há história familiar de hiperlipidemia ou doença arterial aterosclerótica prematura. A presença de xantomas palmares ou tuberosos torna o diagnóstico altamente provável. A avaliação das concentrações de VLDL-c permite a detecção de partículas de remanescentes ricas em colesterol e, além disso, a determinação da razão entre VLDL-c e triglicerídios (valores em mg/dℓ) maior que 0,3 sugere o diagnóstico (a relação normal geralmente é próxima de 0,2). A relação está elevada, pois os remanescentes de VLDL são ricos em colesterol e causam aumento do colesterol na fração de VLDL.

Distúrbios primários do metabolismo do HDL-c

São as dislipidemias caracterizadas pela redução no nível sérico de HDL-c, com valores normais de triglicerídios e LDL-c, causadas por algum tipo de mutação genética. Cursam com aumento do risco de doença cardiovascular aterosclerótica prematura. Cerca de 50% dos casos de HDL-c baixo na população não têm etiologia definida, entretanto 20% desses casos estão relacionados com alterações genéticas. Entre as causas genéticas, podem ocorrer mutações na LCAT (em cerca de 25% dos casos), no ABCA-1 (20%) e na apo A-1 (2,5%).

Hipoalfalipoproteinemia familiar

É uma doença autossômica dominante caracterizada por baixos níveis plasmáticos de HDL-c (< 30 mg/dℓ em homens e < 40 mg/dℓ em mulheres), com valores normais de triglicerídios e de LDL-c, e que leva a aumento do risco de doença aterosclerótica prematura. A deficiência de HDL-c no plasma acelera o desenvolvimento de aterosclerose em razão de comprometimento do transporte reverso de colesterol e outras propriedades do HDL-c, como ações anti-inflamatórias, antioxidantes e antitrombóticas (Figura 98.5).

É causada por mutações no gene da apo A-1, principal constituinte do HDL-c, e classicamente resulta em níveis de HDL-c menores que 10 mg/dℓ nas formas homozigóticas. O diagnóstico molecular pode ser feito por eletroforese das apolipoproteínas plasmáticas e estudo molecular para identificar a mutação. O gene da apo-A1 consiste em quatro regiões codificadoras e está agrupado com genes da apo C3 e apo A4 no cromossomo 11. O impacto do gene da apo A-1 sobre a aterosclerose é muito variável, havendo variantes de risco e variantes protetoras (apo A-1 Milão e apo A-1 Paris).

É importante afastar casos de baixos níveis plasmáticos de HDL-c relacionados com síndrome metabólica. Nestes casos, geralmente ocorre hipertrigliceridemia associada, além de resistência insulínica, hipertensão e obesidade visceral. O tratamento pode ser realizado com fármacos que aumentem o HDL-c, como fibratos, ácido nicotínico e inibidores da CETP, porém não existem estudos demonstrando redução de eventos coronarianos, quando comparado com o tratamento isolado com

estatinas. Assim, o tratamento não farmacológico caracterizado por modificações no estilo de vida (exercício, cessação do tabagismo, consumo moderado de álcool e dieta equilibrada) em associação com estatinas deve ser o de primeira escolha.

Deficiência de lecitina colesterol aciltransferase

A deficiência de LCAT é uma doença autossômica recessiva rara que cursa com níveis plasmáticos reduzidos de HDL-c associada a opacificações corneanas, anemia normocrômica (porque o colesterol livre entra em grande quantidade nas hemácias, que então sofrem hemólise) e insuficiência renal (não se sabe o motivo) em pacientes adultos jovens. Foram descritas mais de 30 linhagens afetadas e várias mutações no gene da LCAT. A deficiência de LCAT (enzima que esterifica o colesterol) resulta em diminuição da esterificação do colesterol nas partículas de HDL-c. Consequentemente ocorre acúmulo de colesterol livre nas partículas de lipoproteínas e nos tecidos periféricos, como córnea, membranas de eritrócitos e glomérulos renais, presumivelmente devido ao transporte reverso de colesterol prejudicado. A maior parte do transporte reverso de colesterol passa a ser mediada pela CETP, que troca colesterol esterificado e triglicerídios entre as partículas de HDL e LDL/VLDL. A concentrações plasmáticas de colesterol são variáveis (pode ocorrer redução de LDL-c) e ocorre aumento da razão entre o colesterol livre e o esterificado. Normalmente o colesterol livre é responsável por cerca de um terço do colesterol plasmático, e na deficiência de LCAT o colesterol livre passa a representar quase todo o colesterol plasmático. Ainda existem controvérsias em relação à ocorrência de doença cardiovascular aterosclerótica precoce. Uma variante da deficiência de LCAT é denominada doença do olho de peixe. Embora também possa ser causada por mutações no gene da LCAT, o fenótipo é menos grave do que o encontrado na deficiência completa de LCAT, e é caracterizada por níveis plasmáticos reduzidos de HDL-c associada a opacificações corneanas, sem anemia ou insuficiência renal. Até o momento atual, não há meios de aumentar a atividade plasmática da LCAT, assim o tratamento é baseado em modificações no estilo de vida (exercício, cessação do tabagismo, consumo moderado de álcool e dieta equilibrada).

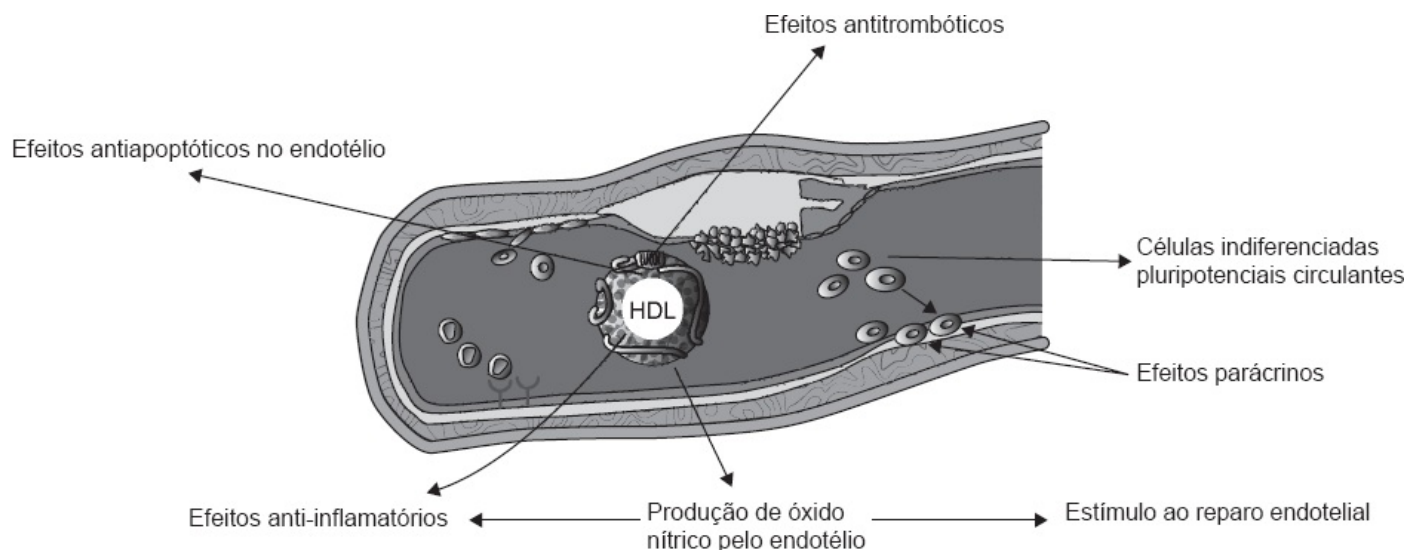



Figura 98.5 Efeitos protetores do HDL-c.

Doença de Tangier

É uma doença autossômica recessiva rara, associada a baixos níveis plasmáticos de HDL-c e LDL-c e amígdalas alaranjadas. Além disso, podem ocorrer opacificações corneanas, hepatoesplenomegalia, neuropatia periférica, DAC prematura e hipertrigliceridemia leve. Os estudos mostram que essa doença está associada ao aumento do catabolismo da HDL plasmática. É causada geralmente por mutações no ABCA-1 (receptor que reconhece a apo A-1 circulante e libera colesterol livre para ser conjugado com as lipoproteínas), o que prejudica o efluxo de colesterol dos macrófagos e, consequentemente, ocorre acúmulo de ésteres de colesterol nos macrófagos do retículo endoplasmático. As amígdalas alaranjadas nessa doença são reflexo do depósito de colesterol. Atualmente não há tratamento específico.

Deficiência na proteína de transferência de ésteres de colesterol

A deficiência da CETP é uma síndrome hereditária caracterizada por níveis plasmáticos elevados de HDL-c, geralmente > 100 mg/dℓ em homozigotos. A redução da atividade da CETP resulta em menor transferência de ésteres de colesterol da HDL para as apo B das lipoproteínas (LDL e VLDL). Como resultado, mais ésteres de colesterol são encontrados nas partículas de HDL e a razão entre colesterol total e HDL-c é marcadamente reduzida. O diagnóstico molecular da deficiência de CETP exige a medida da atividade desta no plasma *in vitro* ou estudo molecular com

identificação da mutação. Apesar dos níveis elevados de HDL-c, os efeitos das mutações genéticas que reduzem a atividade da CETP sobre o risco de doença cardiovascular aterosclerótica não são claros. Inibidores de CETP têm sido estudados como fármacos potenciais para o tratamento de dislipidemias.

Sugestões de leitura

American Academy of Pediatrics. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics.* 2011;128:S213.

Coker M et al. Low density lipoprotein apheresis in pediatric patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Ther Apher Dial.* 2009;13:121-8.

Eli M et al. Atorvastatin with or without an antibody to PCSK9 in primary hypercholesterolemia*N Engl J Med.* 2012; 367:1891-900.

Humphries SE. Guidelines for the identification and management of patients with familial hypercholesterolaemia (FH) Are we coming to a consensus? *Atherosclerosis Supplements.* 2012;12:217-20.

Lüscher TF et al. High-density lipoprotein: vascular protective effects, dysfunction, and potential as therapeutic target. *Circulation Research.* 2014;114:171-82.

Quintão RC et al. *Lípides: do metabolismo a aterosclerose.* 2011:1-66.

Stein EA et al. Effect of the proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody, AMG 145, in homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation.* 2013;128:2113-20.

Tsuang W, Navaneethan U, Ruiz L, Palascak JB, Gelrud A. Hypertriglyceridemic pancreatitis: presentation and management. *The American Journal of Gastroenterology.* 2009;104:984-91.

Xavier HT et al. V Diretriz brasileira de dislipidemia e prevenção de aterosclerose.*Arq Bras Cardiol.* 2013;101(4):1-22.

Yuan G et al. Heterozygous familial hypercholesterolemia: an underrecognized cause of early cardiovascular disease. *CMAJ.* 2006;174(8):1124.

Yuan G et al. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. *CMAJ.* 2007;176(8):1113-20.

99

Dislipidemias Secundárias

Introdução

Define-se dislipidemia como qualquer alteração nos níveis dos lipídios com relação a valores referenciais de uma determinada amostra populacional. Os distúrbios do metabolismo lipídico têm forte relação com a doença vascular aterosclerótica, em especial a doença arterial coronariana (DAC), e, no caso da hipertrigliceridemia grave, ocorre ainda um aumento substancial no risco de pancreatite aguda.

De acordo com a sua etiologia, as dislipidemias podem ser classificadas como primárias, quando decorrentes de alterações genéticas, ou secundárias, quando desencadeadas por outras doenças (obesidade, resistência à insulina, alterações hormonais), fatores ambientais (alimentação, principalmente) ou intervenções medicamentosas. Esta classificação é apenas didática, uma vez que o meio ambiente interfere acentuadamente na penetrância e no fenótipo das dislipidemias. Há também vários polimorfismos que influenciam os níveis de colesterol e de triglicerídios.

Determinadas patologias (particularmente diabetes melito, obesidade, hipotireoidismo e alcoolismo) e ainda diversas medicações podem predispor à dislipidemia, por interferirem no metabolismo de uma ou mais lipoproteínas, levando ao aumento do colesterol e/ou triglicerídios plasmáticos. Podem também exacerbar significativamente as alterações lipídicas das hiperlipoproteinemias primárias. Os pacientes com dislipidemias secundárias estão sujeitos às mesmas consequências induzidas pelas hiperlipidemias primárias ou de causas genéticas: aterosclerose prematura, pancreatite e xantomatose.

O diagnóstico das dislipidemias baseia-se na anamnese, no exame físico e na dosagem dos lipídios séricos. Diante de um paciente com dislipidemia, deve-se procurar estabelecer a época de seu diagnóstico, história familiar de dislipidemia e DAC prematura e história pessoal ou familiar de diabetes melito. Além disso, deve-se

investigar, no paciente, o uso de medicações ou patologias que possam levar à dislipidemia secundária. Alterações do exame físico decorrentes de distúrbios lipídicos são incomuns, mas, quando presentes, podem ser úteis na identificação do tipo de dislipidemia (Tabela 99.1).

Tabela 99.1 Dislipidemias e lesões cutâneas características.

Lesão cutânea	Tipo de dislipidemia
Xantomas eruptivos	Hipertrigliceridemia grave (TG > 2.000 mg/dℓ)
Hiperlipemia retinal (*Lipemia retinalis*)	Hipertrigliceridemia grave (TG > 2.000 mg/dℓ)
Arco corneano, xantelasmas*	Hipercolesterolemia
Xantoma tendinoso	Hipercolesterolemia familiar (quase patognomônico)**
Xantoma palmar	Disbetalipoproteinemia (quase patognomônico)***
Xantoma tuberoso ou tuberoeruptivo	Disbetalipoproteinemia

Adaptada de Vilar, 2013.
* Podem ocorrer em indivíduos normocolesterolêmicos, sobretudo nos mais idosos. Xantelasmas também podem ser encontrados em pacientes com apo E estruturalmente anormal ou com níveis elevados de apo B. ** Também vistos na apo B-100 defeituosa familiar, disbetalipoproteinemia e nos raros casos de sisterolemia e xantomatose cerebrotendinosa. *** Também ocorre na dislipidemia da colestase.

Causas secundárias de dislipidemias

■ Distúrbios endócrinos

Diabetes melito e síndrome metabólica

A resistência insulínica é o grande denominador comum, capaz de explicar todas essas alterações. A dislipidemia na síndrome metabólica e no diabetes melito tipo 2 é caracterizada por:

- Hipertrigliceridemia
- Hiperlipidemia pós-prandial
- Redução da quantidade e do tamanho das partículas de HDL
- Partículas de lipoproteína de baixa densidade (LDL) pequenas e densas (altamente aterogênicas).

A resistência insulínica é a chave do entendimento de todas essas alterações, como explicado no Capítulo 100 – Dislipidemia na Síndrome Metabólica e Dislipidemia Diabética.

Hipotireoidismo

O distúrbio lipídico mais característico do hipotireoidismo é a elevação do LDL-colesterol (LDL-c), a qual pode ocorrer isolada ou associada à hipertrigliceridemia, resultante de baixa atividade da lipase lipoproteica. O HDL-c encontra-se inalterado ou um pouco baixo. O aumento de LDL-c resulta da diminuição de sua depuração provavelmente em razão da menor expressão do receptor hepático de LDL (receptor BE). As partículas de LDL desses pacientes parecem ser mais suscetíveis à oxidação, o que potencialmente as torna mais aterogênicas. Ocasionalmente, um padrão lipídico compatível com disbetalipoproteinemia (elevação concomitante de LDL-c e triglicerídios em torno de 300 e 500 mg/dℓ de ambos) é observado no hipotireoidismo. Essas alterações lipídicas contribuem para o maior risco de surgimento de DAC observado nesses pacientes. Outros fatores de risco cardiovascular, eventualmente encontrados nessa população, incluem elevação da proteína C reativa, homocisteína e lipoproteína [a; Lp(a)]. No hipertireoidismo, ocorre o contrário, com aumento de receptor BE e maior atividade de LPL (lipase lipoproteica), melhorando o perfil lipídico. É importante lembrar que o uso de estatina em paciente com hipotireoidismo eleva o risco de rabdomiólise.

Acromegalia

É caracterizada por quadro de resistência à insulina e consequente redução da atividade da LPL, com aumento de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) e remanescentes, queda de HDL-c e formação de partículas de LDL pequenas e densas.

Lipodistrofia

As lipodistrofias podem ser classificadas em genéticas ou adquiridas. Existem pelos menos duas formas genéticas: a síndrome de Dunnigan ou Koberling-Dunnigan e a síndrome de Seip-Berardinelli. A primeira, também conhecida como lipodistrofia parcial familiar, manifesta-se por lipodistrofia parcial, com acúmulo de gordura na face, tem herança autossômica dominante e é causada por mutações no gene *lamin A/C* (ou LMNA). A segunda, também chamada de lipodistrofia generalizada congênita, decorre de mutações nos genes *BSCL2* ou *AGPAT2*, é transmitida de modo autossômico recessivo, e suas manifestações comuns são: acantose nigricans, esteatose com hepatomegalia (com ou sem esplenomegalia) e alta estatura. Aspectos acromegaloides, cardiomiopatia, hipertensão e retardo mental também podem ocorrer.

Nas mulheres, achados adicionais incluem clitoromegalia, hirsutismo, ovários policísticos e fertilidade reduzida. O tecido glandular mamário é bem desenvolvido, mas há escassez de tecido subcutâneo ao redor das mamas.

As lipodistrofias são caracterizadas por quadro de resistência à insulina grave, com todas as suas consequências: aumento de triglicerídios, redução de HDL-c e aumento de partículas de LDL pequenas e densas.

Anorexia nervosa

Ocorre aumento de LDL-c, pois é um estado catabólico, no qual há destruição de grande quantidade de células e liberação de colesterol pré-formado para a circulação. Pode ocorrer acúmulo de triglicerídios hepáticos e esteatose hepática, como em qualquer quadro de emagrecimento rápido; por exemplo, em pós-operatório de cirurgia bariátrica.

Glicogenose tipo 1

Ocorre um defeito na quebra de glicogênio hepático para glicose, com acúmulo de glicogênio no fígado. Como o glicogênio não pode ser convertido em glicose, ele se desvia para outra via, que acumula acetilcoenzima A (acetil-CoA), a qual, por sua vez, é utilizada para a síntese de VLDL. Há maior produção de VLDL e redução de seu catabolismo pela ação diminuída da LPL. Ocorre hipoglicemia hipoinsulinêmica desde o nascimento, esteatose hepática e hipertrigliceridemia. A insulina baixa estimula a

lipólise, provocando a elevação de ácidos graxos livres (AGL) na circulação e reduçãc do tecido adiposo, que é escasso nessas crianças.

As crianças apresentam baixa estatura, fácies característica e hepatomegalia, e pode haver déficit cognitivo pelas hipoglicemias recorrentes.

Distúrbios renais

Síndrome nefrótica e outras causas de hipoalbuminemia

Como há perda de proteínas pelos rins, ocorre maior produção hepática de várias proteínas como um método compensatório para evitar hipoproteinemia. Entre as proteínas produzidas, está a apo B, então ocorre aumento de LDL-c e VLDL.

Há também menor *turnover* de LDL-c, que permanece circulante por mais tempo, então a partícula de LDL fica mais rica em colesterol. Em casos mais graves pode haver aumento de triglicerídios e redução do HDL-c.

Insuficiência renal crônica

A insuficiência renal crônica (IRC) leva à hipertrigliceridemia como resultado da diminuição da atividade da LPL, com consequente aumento de VLDL e redução de HDL-c. Além disso, a atividade de lecitina-colesterol aciltransferase (LCAT) também pode estar diminuída, provocando a redução adicional de HDL-c. O risco de DAC é maior nesses pacientes.

Distúrbios gastrintestinais

Ingestão alcoólica crônica

O álcool é uma grande fonte energética, por isso inibe a oxidação de ácidos graxos no fígado, os quais se acumulam e são utilizados para síntese de VLDL. Além disso, o metabolismo do álcool gera grande quantidade de acetil-CoA, que também é matéria-prima para síntese hepática de VLDL. O álcool ainda reduz a atividade da LPL e da lipoproteína lipase hepática (LLH). Como consequência da menor atividade da LLH ocorre redução do *turnover* do HDL-c, que permanece mais tempo na circulação. Portanto, o álcool causa, como efeitos finais, elevação de triglicerídios e de HDL-c.

A LLH metaboliza as moléculas de HDL, retirando triglicerídios e fosfolipídios de sua membrana, liberando a molécula de HDL menor para a circulação. Essa partícula

menor de HDL é mais facilmente catabolizada pelos rins, onde ocorre a eliminação da apo A-1. É por isso que a menor atividade da LLH aumenta a concentração de HDL-c O HDL-c não é captado pelo fígado, mas apenas modificado, saindo desse órgão como uma molécula menor para permitir a eliminação renal. Tanto o álcool quanto os estrógenos reduzem a atividade da LLH, de modo que as partículas de HDL ficam maiores e com meia-vida mais longa, representando as duas únicas causas de hipertrigliceridemia com HDL elevado.

Cirrose biliar primária

É a causa gastrintestinal mais significativa de dislipidemia. Nos estágios iniciais da cirrose biliar primária, quando ainda resta alguma função hepatocelular, ocorre aumento discreto dos níveis de VLDL e LDL-c, em razão da elevação dos níveis de lipoproteína remanescente e HDL-c. A doença hepática terminal com cirrose resulta na elevação grave dos níveis de colesterol, em decorrência da produção aumentada de lipoproteína X – uma partícula de lipoproteína anormal, que contém albumina e outros componentes plasmáticos e é rica em colesterol livre e fosfolipídios. O tratamento desse distúrbio terminal requer transplante de fígado.

■ Doenças reumatológicas autoimunes

As doenças reumatológicas autoimunes, incluindo lúpus eritematoso sistêmico (LES) artrite reumatoide, síndrome antifosfolipídio, esclerose sistêmica progressiva, síndrome de Sjögren, vasculite sistêmica primária e psoríase, estão associadas a índices mais altos de morbidade e mortalidade cardiovascular. Essa associação ocorre pela presença de fatores de risco convencionais para aterosclerose nessa população, somada ao uso de fármacos com potencial aterogênico, como corticoides, e pela própria atividade inflamatória da doença, contribuindo para aterogênese e trombogênese.

O uso crônico de glicocorticoides, que é frequente nessa população, leva à resistência à insulina e, com isso, aumenta a lipólise no tecido adiposo, produzindo ácidos graxos livres que, no fígado, são matéria-prima para a produção de VLDL. Além disso, reduz a atividade da LPL, diminuindo a metabolização de VLDL, elevando os níveis de triglicerídios, reduzindo HDL-c e contribuindo para a formação de partículas de LDL pequenas e densas.

Apesar do maior risco cardiovascular, não está indicada terapia com estatina para prevenção primária com base exclusivamente na presença da doença autoimune, devendo-se seguir as mesmas recomendações para as populações não portadoras destas comorbidades.

Dislipidemia na gestante e o papel do estrógeno

Gestação

Pelo aumento do estrógeno e da progesterona e também pela resistência insulínica, ocorre grande aumento de colesterol total, LDL-c, HDL-c, triglicerídios e apo B. A progesterona reduz a HDL-c e aumenta a LDL-c, que tem um efeito androgênico no que diz respeito ao perfil lipídico. É uma resposta fisiológica.

O colesterol é muito importante para o desenvolvimento fetal, mas geralmente o feto consegue sintetizá-lo independentemente da mãe, exceto se ele tiver a doença de Smith-Lemni-Opitz (quando não consegue sintetizar colesterol endógeno e nasce com baixas concentrações de colesterol tecidual e plasmático). O feto sintetiza ácidos graxos de cadeia curta e média, mas precisa receber da mãe os ácidos graxos essenciais para que possa sintetizar os ácidos graxos de cadeia longa:

- 1º trimestre: caracteriza-se por um estado anabólico, com maior sensibilidade à insulina, aumento da lipogênese, redução da lipólise, e por isso nessa fase ocorre uma redução de triglicerídios (TG), LDL-c, HDL-c, apo B
- 3º trimestre: grande resistência à insulina, aumento da síntese hepática de glicose. Aqui ocorre aumento de LDL-c, apo B, triglicerídios, HDL-c. O valor d triglicerídios no final da gestação tem mais correlação com o peso fetal ao nascimento do que com a própria glicemia (é um importante marcador de resistência insulínica). Ocorre significativa transferência de ácidos graxos da mãe para o feto, importantes para o desenvolvimento neural e vascular. Após o parto, ocorre a normalização dos níveis lipídicos.

A terapia com estatinas está *proscrita* durante a gestação e para mulheres em idade fértil e sem contracepção adequada ou que desejam engravidar, pois atravessam a barreira placentária e prejudicam a síntese de colesterol fetal, que é indispensável para a mielinização do seu sistema nervoso central. Da mesma maneira, outros fármacos hipolipemiantes devem ser evitados na gestação, como ezetimibe, fibratos e ácido

nicotínico. Caso seja necessário tratar a dislipidemia da gestante, pode-se utilizar apenas a colestiramina (que não é absorvida). Os fibratos poderão ser considerados nos casos de hipertrigliceridemia muito grave (triglicerídios > 1.000 mg/dℓ), sob análise de riscos e benefícios para o binômio mãe-feto. O controle dietético, entretanto, deve ser o tratamento de eleição em gestantes e, em casos extremos, a aférese poderá ser recomendada.

Estrógenos

Aumentam a síntese de VLDL hepática (apenas se for estrógeno oral, o estrógeno tópico não tem esse efeito), reduzem a atividade da LLH (aumentando HDL-c pelo mesmo mecanismo do álcool) e aumentam os receptores BE. Portanto, causam aumento de triglicerídios e HDL-c, reduzindo LDL-c. O estrógeno e o álcool são as únicas condições que cursam com aumento concomitante de triglicerídios e de HDL-c.

Medicações

Diversos fármacos podem interferir no perfil lipídico, aumentando LDL-c (principalmente diuréticos, mitotano e progestágenos), elevando os níveis de triglicerídios (principalmente estrogenioterapia oral, tamoxifeno, betabloqueadores e isotretinoína) ou ambos (principalmente inibidores de proteases, ciclosporina e glicocorticoides).

Tamoxifeno

Reduz atividade da LPL, causando hipertrigliceridemia à custa de aumento de quilomícrons e de VLDL.

Anticoncepcional oral

Pode cursar com aumento de triglicerídios. Os anticoncepcionais orais que contêm uma combinação de estrogênio e progesterona podem exercer efeitos variáveis sobre as lipoproteínas, dependendo da combinação específica usada. O estrogênio tende a elevar os níveis de VLDL e HDL-c e a diminuir os níveis de LDL-c. As progesteronas tendem a diminuir os níveis de VLDL e HDL-c e a aumentar os níveis de LDL-c, embora seus efeitos sejam consideravelmente variáveis.

O estrogênio pode elevar os níveis de triglicerídios em mulheres com distúrbio de triglicerídios primário subjacente, levando ao desenvolvimento de pancreatite. Dessa maneira, os níveis de triglicerídios devem ser monitorados nestes pacientes.

Estrogênio tópico

Pode cursar com aumento de colesterol total e LDL-c.

Anabolizante

Pode cursar com aumento de colesterol total e redução de HDL-c.

Inibidores de protease (principalmente ritonavir)

Aumentam muito a resistência à insulina e todas as suas consequências, como diminuição da atividade da LPL, aumento de apo C-3 e redução de apo C-2, causando assim hipertrigliceridemia e queda de HDL-c. Podem elevar também LDL-c em menor intensidade.

Também têm efeito direto na inibição dos receptores LRP (para remanescentes) e dos receptores BE, reduzindo a captação hepática de remanescentes e de LDL-c. Já os inibidores de transcriptase reversa parecem não ter esse efeito.

Diuréticos de alça, tiazídicos e betabloqueadores

Em altas doses causam inibição da LPL (reduz a metabolização de quilomícrons e VLDL), cursando com aumento de triglicerídios e redução de HDL-c.

Glicocorticoide

Induz a resistência à insulina e, assim, aumenta a lipólise no tecido adiposo, pois deixa de inibir a lipase hormônio-sensível. Produz mais ácidos graxos livres que, no fígado, são matéria-prima para produzir VLDL, diminui a metabolização de VLDL (reduzida atividade da LPL) e aumenta a produção hepática de apo B. Como consequência, ocorre aumento de triglicerídios, redução de HDL-c e formação de LDL pequenas e densas.

Imunossupressores (principalmente ciclosporina)

Causam hipercolesterolemia por redução de receptor BE. Além disso, a ciclosporina

compete com atorvastatina e sinvastatina pelo sistema do citocromo P-450.

Antipsicóticos

Medicamentos como olanzapina, risperidona, clozapina e quetiapina podem causar elevação de triglicerídeos, além de ganho de peso e síndrome metabólica. Outros antipsicóticos, como aripiprazol e ziprasidona, estão menos associados a este tipo de efeito colateral.

Sugestões de leitura

Adiels M et al. Diabetic dyslipidaemia. *Curr Opin Lipidol.* 2006;17:238-46.

American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2014;37(1).

Anderson GL et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 291(1701).

Cornier MA et al. The metabolic syndrome. *Endocr Rev.* 2008;29:777-822.

Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. *N Engl J Med.* 2004;350:1220-34.

Kapoor JR. Management of dyslipidemia associated with protease inhibitors. *Am J Cardiol.* 2009;103:292-3.

Lüscher TF et al. High-density lipoprotein vascular protective effects, dysfunction, and potential as therapeutic target *Circulation Research.* 2014;114:171-82.

Murphy E. Estrogen signaling and cardiovascular disease. *Circulation Research.* 2011;109:687-96.

Neeli H et al. Managing diabetic dyslipidemia: beyond statin therapy. *Curr Diab Rep.* 2009;9:11-7.

Neves C et al. Thyroid diseases, dyslipidemia and cardiovascular pathology. *Rev Port Cardiol.* 2008;27:1211-36.

Quintão RC et al. *Lípides: do metabolismo a aterosclerose.* 2011. p. 1-66.

Rossouw JE et al Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA.* 2007;297:1465-77.

Vaziri ND et al. Down-regulation of hepatic lecithin: cholesterol acyltransferase gene expression in chronic rena failure. *Kidney Int.* 2001;59:2192-6.

Vilar L. *Endocrinologia clínica.* 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

Vilar L et al. Lipid profile and high sensitivity C reactive protein levels in subclinical and overt primary hipothyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008;52:S482.

Xavier HT et al. V Diretriz brasileira de dislipidemia e prevenção de aterosclerose.*Arq Bras Cardiol.* 2013;101(4):1-22.

100

Dislipidemia na Síndrome Metabólica e Dislipidemia Diabética

Introdução

A síndrome metabólica é caracterizada por adiposidade de distribuição central (obesidade visceral), resistência à insulina, diabetes melito ou intolerância à glicose, hipertensão (HAS), dislipidemia e estado pró-trombótico e pró-inflamatório.

Ao longo do tempo, alguns critérios foram definidos para estabelecer o diagnóstico de síndrome metabólica. O *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP-III) sugere o uso de cinco variáveis clínicas como critérios diagnósticos para a síndrome metabólica, sendo necessários pelo menos três dos cinco critérios para diagnóstico da síndrome:

- Circunferência da cintura aumentada > 102 cm em homens e > 88 cm em mulheres
- Pressão arterial (PA) elevada ≥ 130/85 mmHg ou tratamento medicamentoso para hipertensão
- Níveis plasmáticos aumentados de triglicerídios ≥ 150 mg/dℓ ou tratamento medicamentoso para hipertrigliceridemia
- Níveis plasmáticos diminuídos de colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c): < 50 mg/dℓ (mulheres) ou < 40 mg/dℓ (homens) ou tratamento medicamentoso para HDL-c baixo
- Glicemia de jejum ≥ 110 mg/dℓ ou tratamento medicamentoso para hiperglicemia.

Já de acordo com a International Diabetes Federation (IDF), os melhores critérios para o diagnóstico da síndrome metabólica seriam:

- Obesidade central (circunferência abdominal > 90 cm para homens asiáticos, > 94 c

para homens europeus e > 80 cm para mulheres) associada a dois ou mais dos seguintes critérios:

- PA elevada caracterizada por pressão arterial sistólica ≥ 130 mmHg, diastólica 85 mmHg ou tratamento medicamentoso para hipertensão
- Níveis plasmáticos aumentados de triglicerídios ≥ 150 mg/dℓ ou tratamento medicamentoso para hipertrigliceridemia
- Níveis plasmáticos diminuídos de HDL-c: < 50 mg/dℓ (mulheres) ou < 40 mg/dℓ (homens) ou tratamento medicamentoso para HDL-c baixo
- Glicemia de jejum ≥ 100 mg/dℓ ou diagnóstico prévio de diabetes melito tipo 2.

Por fim, para a Organização Mundial da Saúde (OMS), caracteriza-se a síndrome metabólica na presença de pelo menos dois dos seguintes critérios (Tabela 100.1):

- Relação cintura/quadril > 0,85 para mulheres ou > 0,9 para homens ou IMC > 30 kg/
- Diabetes melito tipo 2, intolerância à glicose ou resistência à insulina comprovada pelo *clamp*
- Triglicerídios ≥ 150 mg/dℓ ou HDL-c < 35 mg/dℓ para homens ou HDL-c < 39 mg/d para mulheres
- PA ≥ 140 × 90 mmHg ou tratamento medicamentoso para HAS
- Microalbuminúria ≥ 20 µg/24 h ou 30 mg/g de creatinina.

Mais recentemente, um consenso diagnóstico foi publicado conjuntamente pela IDF, National Lung, Heart and Blood Institute, American Heart Association (AHA), World Heart Federation, International Atherosclerosis Society e International Association for the Study of Obesity. Nesse consenso, o diagnóstico de síndrome metabólica é feito pelos critérios da IDF, porém a obesidade central não é mais obrigatória.

Tabela 100.1 Critérios da OMS, IDF e NCEP para diagnóstico de síndrome metabólica.

Fatores	OMS	IDF	NCEP****
	Relação cintura/quadril >	Cintura abdominal > 94 cm em homens europeus,	Cintura abdominal > 102 cm em

Obesidade	0,9 em homens e 0,85 em mulheres, ou IMC > 30 kg/m^2	> 90 cm em homens asiáticos e > 80 cm em mulheres***	homens e > 88 cm em mulheres
Glicose plasmática	Diabetes, intolerância glicídica ou resistência insulínica comprovada pelo *clamp**	≥ 100 mg/dℓ ou diagnóstico prévio de diabetes	≥ 110 mg/dℓ
Triglicerídios	≥ 150 mg/dℓ**	≥ 150 mg/dℓ ou tratamento para dislipidemia	≥ 150 mg/dℓ
HDL	< 35 mg/dℓ em homens e < 39 mg/dℓ em mulheres	< 40 mg/dℓ em homens ou < 50 mg/dℓ em mulheres ou tratamento para dislipidemia	< 40 mg/dℓ em homens e < 50 mg/dℓ em mulheres
Pressão arterial	Pressão sistólica ≥ 140 mmHg ou diastólica ≥ 90 mmHg ou tratamento para hipertensão arterial	Pressão sistólica ≥ 130 mmHg ou diastólica ≥ 85 mmHg ou tratamento para hipertensão arterial	Pressão sistólica ≥ 130 mmHg ou diastólica ≥ 85 mmHg
Outros	Excreção urinária de albumina ≥ 20 µg ou relação albumina/creatina ≥ 30 mg/g		

* Dois fatores e obrigatoriamente o componente assinalado; ** Tanto triglicerídios elevados quanto HDL baixo constituem apenas um fator pela OMS; *** Componente obrigatório; **** Presença de três ou mais

dos componentes citados. IDF = International Diabetes Federation; NCEP = National Cholesterol Educatic Program; OMS = Organização Mundial da Saúde.

O diabetes melito tipo 2 é a forma predominante de diabetes em todo o mundo, sendo responsável por cerca de 90% dos casos. Representa uma doença metabólica complexa, caracterizada por hiperglicemia, resultante de defeitos na secreção de insulina, na ação da insulina, ou ambos. A hiperglicemia crônica do diabetes está associada a danos a longo prazo em múltiplos órgãos, especialmente nos olhos, rins, nervos periféricos, coração e vasos sanguíneos. A dislipidemia diabética muitas vezes se manifesta antes do estabelecimento do diagnóstico de diabetes, e contribui para o elevado risco de doença arterial aterosclerótica nesses pacientes. A dislipidemia na síndrome metabólica e no diabetes melito tipo 2 é caracterizada por:

- Hipertrigliceridemia
- Hiperlipidemia pós-prandial
- Redução da quantidade e do tamanho das partículas de HDL
- Partículas de lipoproteína de baixa densidade (LDL) pequenas e densas (altamente aterogênicas).

A resistência insulínica é o grande denominador comum, capaz de explicar todas estas alterações.

Hipertrigliceridemia causada por resistência insulínica

As razões da hipertrigliceridemia causada por resistência insulínica são descritas a seguir (Figura 100.1).

Aumento da síntese de lipoproteína de densidade muito baixa

O aumento da VLDL pelo fígado, devido à maior oferta de matéria-prima para síntese desta lipoproteína por alguns mecanismos: aumento da chegada de ácidos graxos livres (AGL) na circulação porta dentro do fígado devido à lipólise aumentada, aumento da produção intra-hepática *de novo* de AGL e redução da oxidação intra-hepática dos AGL, redução da degradação de apolipoproteína B (apo B), associada a maior estímulo e ativação das enzimas dessa via de síntese.

Lipólise aumentada

A insulina é grande inibidora da lipase hormônio-sensível, enzima localizada no interior dos adipócitos, cuja função é ativar a lipólise, ou seja, a degradação dos triglicerídios em AGL para serem liberados no plasma. Na resistência à insulina, a lipólise deixa de ser inibida e ocorre grande liberação de AGL no sangue. Geralmente, a quantidade de AGL circulante no plasma de um indivíduo normal é proveniente principalmente do tecido adiposo (80% em estado de jejum e 60% em estado pós-alimentar). Nos estados de resistência à insulina, essa oferta de AGL para o fígado aumenta muito, pois a lipólise está exacerbada, aumentando a matéria-prima para síntese de VLDL.

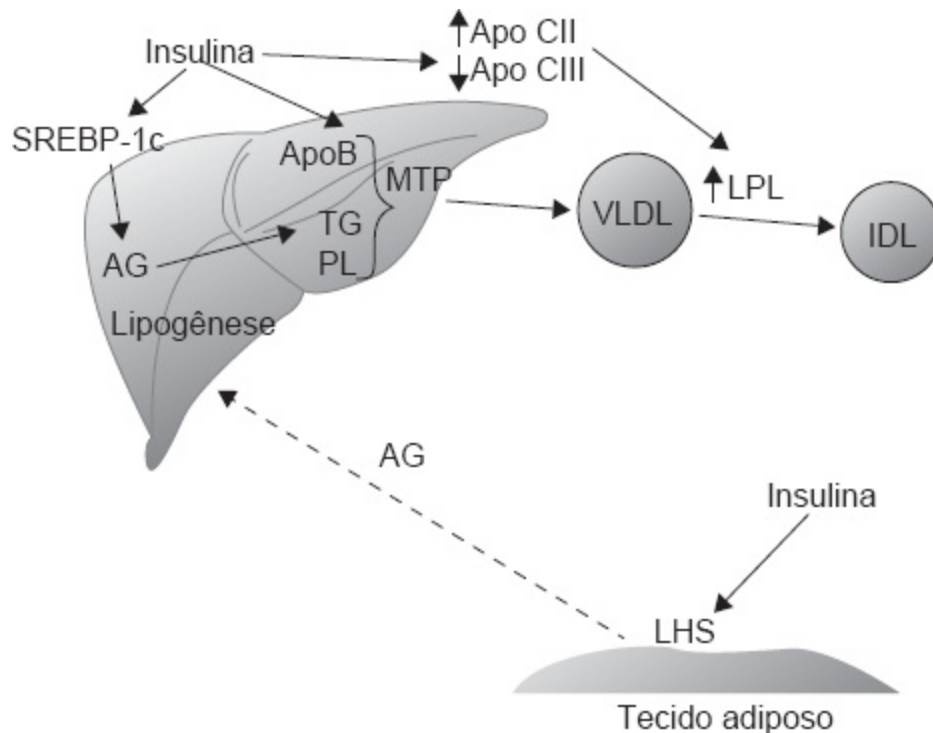



Figura 100.1 Ações da insulina que contribuem para a hipertrigliceridemia. Estímulo de SERB-1c (não ocorre resistência à insulina nesta via) à síntese hepática de triglicerídios. Na resistência à insulina, deixa de haver inibição da lipase hormônio-sensível com consequente maior lipólise periférica e oferta de ácidos graxos para o fígado. Além disso, deixa de haver a ativação da apo CII, cofator importante na ativação da LPL.

Aumento da síntese *de novo* de triglicerídios pelo fígado

O fígado começa a sintetizar grande quantidade de triglicerídios *de novo* a partir da

acetilcoenzima A (acetil-CoA) hepática, proveniente do metabolismo da glicose, que entrou no fígado via GLUT2 (transportador de glicose tipo 2) e em seguida na via glicolítica, até formar acetil-CoA. Essa acetil-CoA é transformada em AGL (síntese *de novo* de AGL), que por sua vez produzirá VLDL.

Em um indivíduo normal em jejum, o fígado sintetiza pouco AGL *de novo*, sendo essa síntese responsável por apenas 5% da VLDL circulante. Já nos estados de resistência à insulina, o fígado passa a sintetizar grande quantidade de AGL *de novo*, sendo responsável por até 25% da VLDL produzida em jejum. No estado pós-alimentar, o fígado é capaz de sintetizar ainda mais AGL, pois aumenta o aporte energético de glicose para esse órgão.

Menor oxidação de AGL pelas mitocôndrias

Na resistência à insulina, as mitocôndrias têm uma menor capacidade de oxidação dos AGL, sendo este mais um motivo para o seu aumento no sangue, servindo como matéria-prima para a síntese hepática *de novo* de triglicerídios.

Reduzida degradação de apo B

A degradação de apo B é estimulada pela insulina, por uma via que depende dos substratos dos receptores de insulina (IRS). Como na resistência à insulina há redução dos IRS, a degradação de apo B passa a ocorrer em menor quantidade, oferecendo assim mais matéria-prima para se ligar aos triglicerídios intra-hepáticos e, desse modo, promover síntese de VLDL, para ser exportada ao plasma. Além disso, a insulina suprime a formação de apo B no hepatócito por diminuir a expressão da proteína de transferência microssomal (MTP) e, na resistência insulínica, a MTP deixa de ser inibida, e consequentemente há maior formação de apo B.

Aumento da atividade das SREBP 1a e 1c

As SREBP (proteína de ligação do elemento regulador do esterol) são importantes ativadoras da síntese lipídica no fígado e atuam como mediadoras da ação da insulina nesse órgão. Dessa maneira, alterações na sua atividade na vigência de hiperinsulinemia podem contribuir para elevação dos lipídios plasmáticos. A SREBP2 regula a síntese de colesterol no interior das células, e as SREBP 1a e 1c regulam a

síntese de AGL e triglicerídio. A função destas duas últimas é a mesma, tendo a SREBP 1c maior expressão e a SREBP 1a, maior potência.

Em estados de hiperinsulinemia, ocorre maior atividade das SREBP 1a e 1c. Isso porque essa via é estimulada pela insulina de modo independente da fosforilação do receptor de insulina. Como a ativação das SREBP 1a e 1c não depende dos IRS, essas enzimas se tornam muito ativas nos estados de hiperinsulinemia, pois não sofrem resistência, mesmo quando o indivíduo tem resistência insulínica em outras vias. A ativação de SREBP 1a e 1c causa maior síntese hepática *de novo* de AGL, triglicerídios e fosfolipídios. Estes serão utilizados como matéria-prima para a síntese de lipoproteínas ricas em triglicerídios (VLDL).

Além disso, a hiperglicemia causa diretamente maior ativação de LXR (receptor X do fígado) e ChREBP, que são enzimas que por sua vez também ativam a enzima SREBP1, traduzindo-se em lipogênese hepática.

Aumento do tamanho das partículas de VLDL

Ocorre aumento do tamanho das partículas de VLDL, que ficam muito ricas em triglicerídios. Isto porque, para o fígado sintetizar VLDL, ele sintetiza apo B e, à medida que a apo B é traduzida dentro do retículo endoplasmático, ela vai sendo ligada a moléculas de triglicerídios pela enzima MTP, capaz de colocar triglicerídio na molécula de apo B que está em processo de formação. Quando as moléculas de triglicerídio começam a ser incorporadas na Apo B, a molécula de apo B começa a ser chamada de pré-VLDL (VLDL 2), que pode ser secretada para o plasma ou ser transportada para o aparelho de Golgi, onde pode incorporar ainda mais triglicerídio pelas enzimas ARF1 [fator 1 de ribosilação de adenosina monofosfato (ADP)] fosfolipase D e ERK-2 (quinase reguladora de sinal extracelular), e se tornar uma VLDL 1, que é maior e será mais secretada. Quando a partícula de apo B não é ligada às moléculas de triglicerídios, ela passa a ser degradada pelo sistema lisossomal da célula. A insulina inibe a ação e a produção de MTP e ARF1, de modo a estimular a formação de partículas de VLDL menos enriquecidas em triglicerídios.

No entanto, na síndrome de resistência à insulina ocorre o contrário, e as partículas de VLDL ficam grandes e ricas em triglicerídios (VLDL 1) devido à maior ativação das enzimas MTP e ARF1, que enriquecem a partícula de VLDL em triglicerídios.

Aumento da formação intestinal de quilomícrons (QM)

Maior formação intestinal de quilomícrons (QM), uma vez que em estados de resistência à insulina ocorre incremento na síntese intestinal de apo B-48, que é a apo-chave na síntese dos QM.

Redução da metabolização dos QM e VLDL pela lipoproteína lipase (LPL)

A resistência à insulina leva a uma menor ativação da LPL, tanto direta quanto indiretamente pelo aumento de apo C-3 e redução de apo C-2, que é um cofator importante para a atividade enzimática da LPL.

Aumento de AGL

Uma das primeiras alterações metabólicas observadas na resistência à insulina é o aumento de AGL no plasma, antes mesmo que ocorra aumento das lipoproteínas. Esses AGL provêm da lipólise do tecido adiposo, uma vez que a lipase hormônio-sensível deixa de ser inibida nessas situações. O excesso de AGL, além de ir para o fígado e ser substrato para a síntese de VLDL, também chega ao músculo, onde é captado e depositado dentro e entre os miócitos, consequentemente aumenta muito a resistência insulínica no músculo. O excesso de AGL também interage com a LPL e reduz a sua ação sobre VLDL e QM, reduzindo assim a metabolização dessas moléculas ricas em triglicerídios, que podem começar a se elevar no plasma e causar hipertrigliceridemia com queda de HDL.

O excesso de AGL dentro das células ativa a proteinoquinase C, que passa a fosforilar o receptor de insulina em serina e treonina em vez de tirosina. Desse modo, a cascata de sinalização da insulina fica prejudicada, causando mais resistência e reduzindo a via de exportação do GLUT4 para a membrana, promovendo aumento da gliconeogênese hepática, redução da formação de glicogênio muscular pós-prandial e hiperglicemia.

O excesso de AGL que chega ao fígado pode ser maior do que a capacidade hepática de síntese de apo B para formação e exportação de moléculas de VLDL. Caso isto ocorra, sucede um acúmulo de triglicerídios no fígado sob a forma de esteatose hepática.

Por que a resistência à insulina causa LDL mais aterogênica

Há menor ação da LPL e maior ação da enzima CETP (proteína de transferência de ésteres de colesterol) e da lipoproteína lipase hepática (LLH). Na resistência insulínica, as moléculas de VLDL e remanescentes são muito grandes e ricas em triglicerídios, além de permanecerem mais tempo na circulação em razão de menor atividade da LPL. Essas moléculas grandes de VLDL e remanescentes sofrem maior ação da enzima CETP, que é ativada por quantidade de substrato, ou seja, pela quantidade de partículas ricas em triglicerídios. Sendo assim, ocorre intensa troca de triglicerídios e colesterol entre as moléculas ricas em triglicerídios (VLDL e remanescentes) e as moléculas ricas em colesterol (LDL e HDL). Como na resistência insulínica ocorre menor atividade da enzima LPL, as VLDL e remanescentes ficam circulantes por muito tempo, sendo alvos da ação da CETP. Depois disso, a molécula de LDL fica maior (cheia de triglicerídos provenientes de VLDL e remanescentes). A enzima lipoproteína lipase hepática (LLH, nos sinusoides hepáticos) é ativada pela grande chegada de AGL ao fígado. Esta enzima tem alta afinidade por essas partículas de LDL grandes e passa a hidrolisá-las, transformando-as em moléculas de LDL menores e mais densas (LDL pequena e densa, altamente aterogênica).

A função principal da LLH é a de captar e hidrolisar partículas de HDL, removendo TG e fosfolipídios de sua estrutura e liberando-a para a circulação de um tamanho menor e mais denso. No entanto, a LLH também tem afinidade por LDL ricas em triglicerídios e acaba também hidrolisando essas partículas, deixando-as menores e mais aterogênicas. A LDL pequena e densa é facilmente oxidada e passa a ser absorvida pelos macrófagos. Estas moléculas têm menor captação pelos receptores BE e maior captação pelos receptores *scavenger* dos macrófagos. Por isso, essas partículas são mais aterogênicas. Quanto maior a trigliceridemia do indivíduo, maior a quantidade de partículas de LDL pequenas e densas.

Além disso, na hiperglicemia há mudança qualitativa das lipoproteínas. Estas lipoproteínas ficam glicadas, oxidadas e/ou carbamiladas nos casos de disfunção renal. Quimicamente alteradas elas são mais captadas pelos macrófagos (maior afinidade pelo receptor *scavenger* do macrófago e, portanto, mais aterogênicas).

Por que a resistência à insulina causa HDL baixa

A reduzida ação da LPL causa menor metabolização dos QM e VLDL, com meno formação de HDL. Esse é o principal motivo, lembrando que 25% da HDL no corpo formada pela ação de LPL plasmática ao metabolizar as partículas de QM e VLDI (Figura 100.2).

A hiperglicemia causa aumento de espécies reativas de oxigênio (ROS), que poi sua vez causam redução de ABCA1 (*ATP-binding cassete subfamily*) da parede das células (receptor que exporta colesterol do interior da célula para partículas de apo A-1 e para HDL madura). Com isso, há redução da formação de HDL, da quantidade d partículas grandes de HDL (1 e 2) e do transporte reverso de colesterol (Figura 100.3).

A HDL também será fruto da ação da CETP, que lhe transfere triglicerídios e retira colesterol dela para transferi-lo para a IDL, reduzindo assim o HDL-c e aumentando tamanho da HDL. Essas partículas de HDL maiores sofrem hidrólise pela LLH no sinusoides hepáticos, ocorrendo formação de partículas de HDL menores, que apresentam menor atividade e são mais rapidamente eliminadas da circulação pelos rins, via cubilina e megalina.

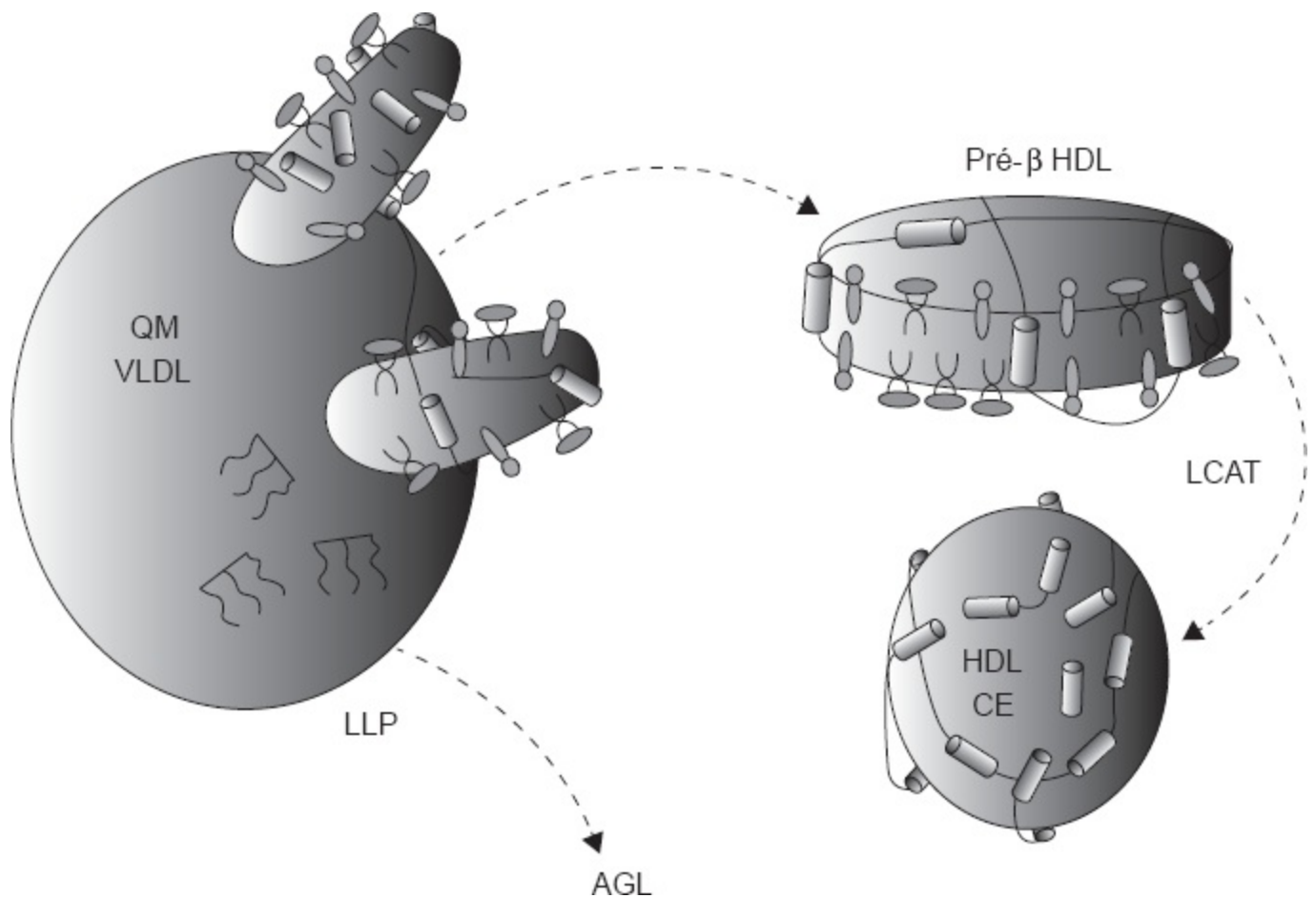



Figura 100.2 Reduzida ação da LPL e, consequentemente, menor metabolização de QM e VLDL com menor formação de HDL: principal motivo da redução de HDL na dislipidemia da síndrome metabólica e na dislipidemia diabética. Adaptada de Rye *et al.*, 2014.

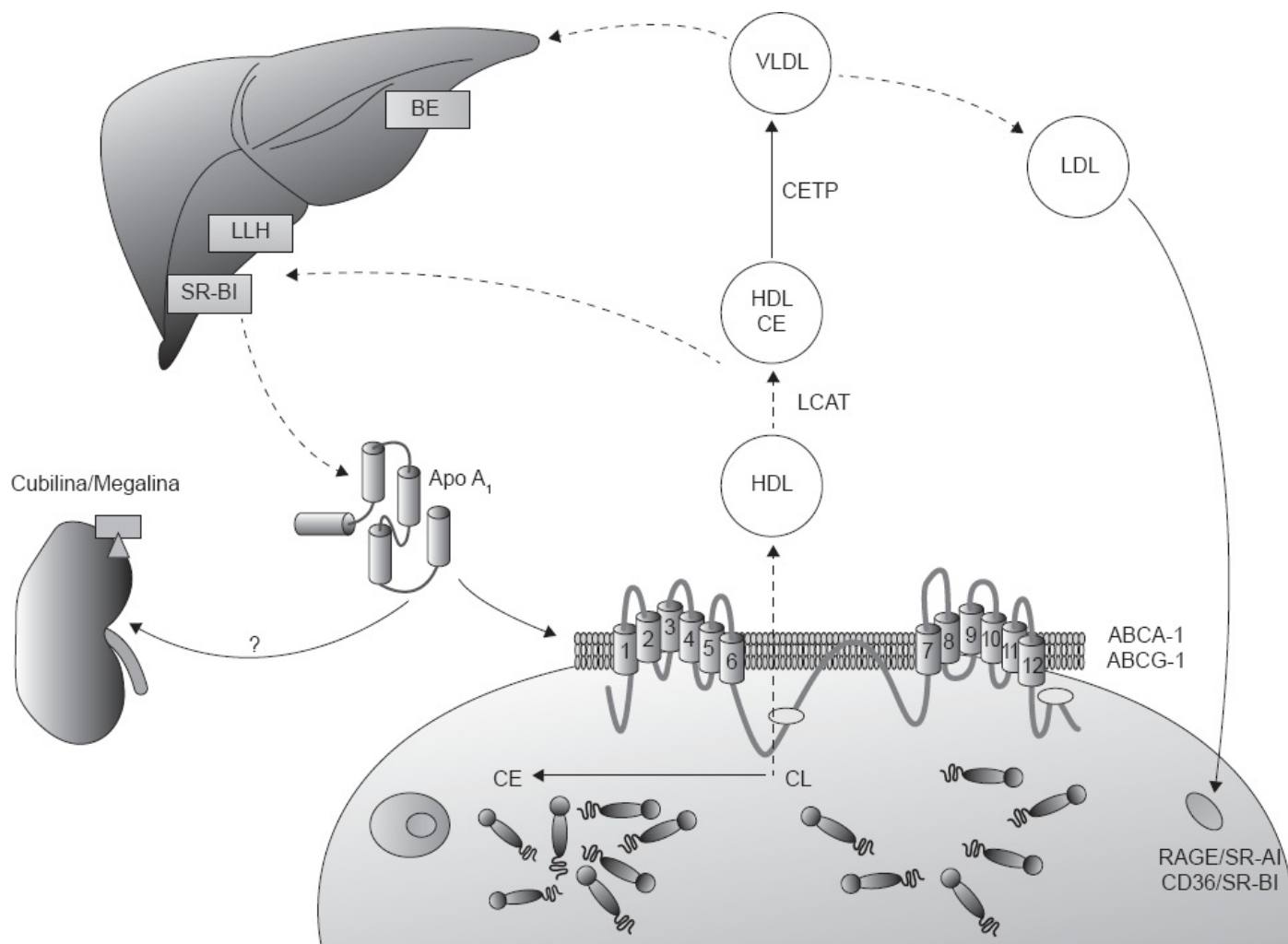



Figura 100.3 A HDL sofre ação da CETP, que transfere triglicerídios e retira colesterol dela para transferi-lo para a IDL, reduzindo o HDL-c e aumentando o tamanho da HDL. Essas partículas de HDL maiores sofrem hidrólise pela LLH ocorrendo formação de partículas de HDL menores, que apresentam menor atividade e são mais rapidamente eliminadas da circulação pelos rins. Adaptada de Quintão *et al.*, 2011.

Quando aumenta a expressão do gene de SREBP1, automaticamente também aumenta a síntese de um micro-RNA (ácido ribonucleico), chamado mir 33, que é uma porção intrônica dos genes das SREBP. O mir 33 destrói o gene de ABCA1 e, portanto reduz a sua expressão. Ou seja, sempre que SREBP 1 aumenta, como em hiperglicemia e hiperinsulinemia, ocorre automaticamente elevação de mir 33 e redução de ABCA1, diminuindo ainda mais o HDL-c.

O tratamento do diabetes e a otimização do controle glicêmico com dieta, atividade

física, hipoglicemiantes orais e/ou insulina são a principal arma para o controle lipídico nesses pacientes. O tratamento medicamentoso das dislipidemias, incluindo a dislipidemia na síndrome metabólica e a dislipidemia diabética, será discutido no Capítulo 103 – Tratamento Medicamentoso das Dislipidemias.

Sugestões de leitura

Adiels M et al. Diabetic dyslipidaemia. *Curr Opin Lipidol.* 2006;17:238-46.

American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37(suppl 1).

Kelley DE et al. Fatty liver in type 2 diabetes mellitus: relation to regional adiposity, fatty acids, and insulina resistance *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003;285:E906–16.

Lüscher TF et al. High-density lipoprotein vascular protective effects, dysfunction, and potential as therapeutic target *Circulation Research.* 2014;114:171-82.

Quintão RC et al. *Lípides: do metabolismo a aterosclerose*, 2011. p. 1-66.

Stone NJ et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atheroscleroti cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2013.

Xavier HT et al. V Diretriz brasileira de dislipidemia e prevenção de aterosclerose. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(4):1-22.

101

Tratamento Dietético das Dislipidemias

Recomendações alimentares do National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III

- Ajuste das calorias conforme o peso do paciente
- A gordura saturada deve corresponder a menos de 7% das calorias totais do dia
- Menos de 2 g de gordura *trans* ao dia. No máximo 1 a 2% do valor calórico total da dieta na forma de ácidos graxos *trans*
- Menos de 200 mg de colesterol ao dia
- 2 g/dia de fitoesteróis vegetais, pois reduzem a absorção do colesterol em 10 a 15%
- 10 a 25 g/dia de fibras solúveis.

Balanceamento da dieta

- 50 a 60% das calorias da dieta devem ser constituídas por carboidratos
- 25 a 35% das calorias da dieta representadas por gorduras. Destas, 10% idealmente de gordura monoinsaturada e 15 a 25% de gordura poli-insaturada
- 15% das calorias da dieta constituídas por proteínas.

Tipos de gordura

Saturadas (ausência de ligações duplas)

Podem ser formadas por ácidos graxos de cadeia curta (até 8 carbonos), cadeia média (8 a 12 carbonos) ou cadeia longa (> 12 carbonos). As gorduras saturadas de cadeia curta são voláteis. As gorduras de cadeia média são transportadas do intestino diretamente para o fígado, sem precisar se ligar aos quilomícrons, pois se ligam à albumina ou a outras proteínas, que não os quilomícrons. Por isso, em situações em que

é necessário diminuir a formação de quilomícrons, como em quilotórax ou fístula linfática, é preciso fazer dieta com triglicerídios de cadeia média (TCM). Os de cadeia longa são os mais consumidos na dieta habitualmente, sendo sólidos à temperatura ambiente.

Os ácidos graxos saturados têm conformação tridimensional em linha reta, ocupando pouco espaço no meio tridimensional. Por isso, podem se aglomerar várias moléculas de ácido graxo saturado em uma mesma molécula de lipoproteínas de baixa (LDL) ou de alta densidade (HDL). Por este motivo, o consumo de grande quantidade de gordura saturada causa aumento de colesterol total (CT), de LDL-colesterol (LDL-c) e de HDL-colesterol (HDL-c). Os triglicerídios se reduzem se houver menor ingestão de carboidratos em detrimento de maior ingestão de gordura, por causa da hipertrigliceridemia induzida por carboidratos, pois a gordura saturada por si só não tem efeito direto em reduzir a trigliceridemia.

A gordura saturada reduz a expressão do receptor BE pelas células, de modo que elas passam a captar menos LDL-c, aumentando essa lipoproteína no plasma. Além disso, ocorre ativação da ação da acetilcolesterol acetiltransferase (ACAT), de modo que mais colesterol é esterificado e passa a ser transportado dentro de cada molécula de LDL. Ou seja, as partículas de LDL ficam em maior número, mas também com maior densidade de colesterol no seu interior.

Mecanismos das mudanças no lipidograma causadas pela ingestão de gordura saturada

- Reduz a expressão do receptor BE
- Aumenta a atividade da ACAT hepática, que enriquece a apolipoproteína B (apo B) colesterol esterificado
- São moléculas retilíneas, e, portanto, é possível um maior acúmulo de ácidos graxos dentro da mesma molécula, aumentando a quantidade de gordura dentro das partículas de LDL e de HDL.

Exemplos de ácidos graxos saturados

- Ácido láurico (coco, carne): 12 carbonos
- Mirístico (leite, queijo, manteiga): 14 carbonos

- Palmítico (óleo de dendê, azeite de palma, carne): 16 carbonos
- Esteárico (chocolate, gordura do cacau): 18 carbonos.

A gordura do cacau é saturada (18:0), mas o fígado é capaz de transformá-la em monoinsaturada (18:1), sendo esta a explicação para a gordura do cacau não elevar tanto a colesterolemia. O chocolate suíço é o mais rico em cacau. O brasileiro é mais rico em manteiga, rica em ácido mirístico, que é saturado e faz muito mal ao perfil lipídico.

Embutidos, como presunto, salsicha e linguiça, são ricos em gordura saturada e em colesterol.

Água de coco não contém gordura, apenas açúcar e outros elementos. A gordura fica só na parte sólida do coco.

Insaturadas (presença de pelo menos uma ligação dupla)

São gorduras líquidas à temperatura ambiente. Causam redução de CT e LDL-c ‹ aumento de HDL-c. As gorduras poli-insaturadas (duas ou mais ligações duplas) sãc mais potentes em baixar o LDL-c, enquanto as gorduras monoinsaturadas são mais potentes em aumentar o HDL-c.

Mecanismos das mudanças no lipidograma causadas pela ingestão de gorduras insaturadas

- Induzem aumento de receptores BE, causando redução do LDL-c
- Reduzida quantidade de colesterol por partícula de LDL, pois a conformaçãc tridimensional das gorduras insaturadas é mais espaçosa, e as moléculas não conseguem se aglutinar com tanta densidade dentro de uma mesma partícula de LDL
- Inibem LXR, ChREBP e SREBP 1a e 1c, que são importantes ativadores da lipogêne *de novo* hepática, reduzindo a síntese de TG e a secreção de VLDL, e po consequência a de LDL
- Ativam o PPAR-alfa, aumentando a síntese de lipoproteína lipase (LPL) e metabolização das lipoproteínas ricas em triglicerídios, reduzindo a trigliceridemia e aumentando a formação de HDL.

Exemplos de ácidos graxos insaturados

- Monoinsaturados: uma dupla ligação, que fica na conformação *cis*:
  - Ômega-9: a insaturação fica no nono carbono a partir do terminal metila:
    - Ácido oleico (18:1, 18 carbonos e 1 insaturação): azeite de oliva, óleo de canola, nozes, castanhas
- Poli-insaturados: mais de uma cadeia dupla, que também ficam na conformação *cis*:
  - Ômega-3: a primeira insaturação fica no terceiro carbono, a partir do terminal metila:
    - Docosaexanoico – DHA (22:6): óleo de peixe encontrado em peixes de água frias e profundas, como salmão e atum, mas não em peixes de cativeiro. É um ômega-3 de origem animal
    - Eicosapentaenoico – EPA (20:5): também é um ômega-3 de origem animal, encontrado nas mesmas fontes que o DHA
    - Linolênico (18:3): óleo de soja, canola e linhaça. É um ômega-3 de origem vegetal
    - Observação: os ácidos linolênico (ômega-3) e linoleico (ômega-6) são ácidos graxos essenciais para o ser humano, pois os mamíferos são incapazes de colocar insaturações antes do carbono 9 de um ácido graxo. No entanto, a partir destes dois primeiros, consegue-se sintetizar EPA e DHA. Portanto os dois últimos não são classificados como ácidos graxos essenciais
  - Ômega-6: primeira insaturação no carbono 6 a partir do terminal metila:
    - Linoleico (18:2): óleo de girassol, soja, milho, algodão
    - Araquidônico (20:4): é sintetizado, não é consumido. Dá origem a prostaglandinas e leucotrienos, que são proteínas inflamatórias necessárias ao organismo para promover adequada vasodilatação, complacência vascular, fluidez de membranas, agregação plaquetária etc.

A série de ácidos graxos ômega-3 ativa uma via mais anti-inflamatória, enquanto a série ômega-6 ativa uma via inflamatória. É muito importante que haja um consumo equilibrado dessas duas séries de ácidos graxos poli-insaturados, de modo que ocorra uma produção equilibrada de prostaglandinas, que são essenciais para a manutenção da integridade vascular e da complacência dos vasos e prevenção de complicações trombóticas e ateroscleróticas no organismo. O recomendado é que se ingira cerca de 1 g diário de ômega-3. Pessoas com ingestão moderada de óleo de soja ou canola na

dieta já consomem a quantidade necessária, sendo dispensável sua suplementação na dieta.

O conteúdo de ômega-3 de cada cápsula geralmente é de cerca de 300 mg. Estudos mostraram que a suplementação com 850 mg de ômega-3 ao dia causou redução de 27% de mortalidade por causas cardiovasculares. Metanálises recentes, entretanto, não conseguiram comprovar o uso de ômega-3 sendo capaz de reduzir o risco cardiovascular, portanto a V Diretriz Brasileira de Dislipidemias de 2013 não recomenda o seu uso para prevenção de risco cardiovascular. Outros efeitos do ômega-3 em doses altas (> 1 g/dia) são a redução dos triglicerídios, o aumento de HDL-colesterol e um efeito antiarrítmico.

Trans (insaturação da gordura na configuração *trans* em vez da configuração *cis*)

São gorduras insaturadas submetidas à hidrogenização artificial (industrial) na posição *trans,* em vez da posição *cis*. Isso é feito para transformar o óleo vegetal em uma gordura sólida, de conservação mais prolongada e sabor e textura melhores. Alimentos industrializados, como *croissants*, bolachas recheadas e alimentos de restaurantes e padarias, são ricos em ácidos graxos *trans*.

O ácido oleico, quando sofre essa hidrogenização, transforma-se em ácido elaídico, sendo esta a gordura *trans* mais comum, pois é a mais fácil de elaborar, já que o ácido oleico é monoinsaturado e, portanto, só tem uma dupla ligação para mudar para a configuração *trans*.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda um consumo máximo de 2 g de gordura *trans* ao dia. No entanto, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) permite informar nos rótulos dos alimentos que não há gordura *trans* em todo alimento que contiver menos de 0,2 g desse tipo de gordura em uma porção do alimento. Dessa maneira, dependendo da quantidade de porções consumidas, é possível que haja um consumo considerável de gordura *trans* por meio de alimentos, mesmo que no rótulo seja indicado como zero de gordura *trans* por porção.

A ingestão de gordura *trans* causa aumento de CT e LDL-c e redução de HDL-c.

Mecanismos das alterações no lipidograma causadas pela ingestão de

gordura trans

- Aumentam o catabolismo da apo A-1 (reduz HDL-c)
- Aumentam a atividade da proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP) Desse modo, deixam as partículas de LDL menores e mais densas e reduzem c HDL-c
- Diminuem a expressão da proteína estimuladora de ascilação (ASP), que estimula a captação de triglicerídios pelos adipócitos e a captação de glicose independente de insulina pelos tecidos. Ao se reduzir a expressão dessa proteína, ocorre maior resistência periférica à insulina
- Possuem uma conformação rígida e linear, semelhante à das gorduras saturadas, cabendo várias moléculas de ácidos graxos *trans* organizadas dentro de uma partícula de LDL, aumentando assim o LDL-c
- Reduzem a produção de óxido nítrico e aumentam a de espécies reativas de oxigênic (ROS) no endotélio
- Aumentam a atividade inflamatória no tecido adiposo, pois aumentam a concentraçã de interleucina-6 (IL-6), proteína C reativa e outros marcadores inflamatórios.

Um exemplo de gordura *trans* é o ácido elaídico, isto é, o ácido oleico com sua insaturação modificada de *cis* para *trans*.

Colesterol

O colesterol está presente em alimentos de origem animal, como carnes, pele de frango, gema de ovo, leite e derivados. Apesar de o seu consumo aumentado na dieta estar relacionado com o aumento de seus níveis séricos, este efeito é menor do que o causado pela ingestão de gorduras *trans* e saturadas.

Recomenda-se uma ingestão máxima de 200 a 300 mg de colesterol ao dia, e, no mínimo, 2 a 3 g de fitoesteróis, que são um tipo de colesterol presente nos vegetais (o colesterol está presente apenas na gordura animal; na gordura vegetal, temos o fitoesterol). O organismo humano não consegue esterificar e nem absorver o fitoesterol. Dessa maneira, esta molécula ocupa o receptor da ACAT intestinal, mas não é esterificado nem absorvido, de modo que o colesterol da dieta passa a ser menos absorvido também em razão da ocupação dos receptores pelos fitoesteróis. O consumo de fitoesteróis é, portanto, capaz de reduzir o LDL-c em 6 a 15%. A Becel Pro-Activ® é

uma marca de produtos, como iogurte e margarina, ricos em fitoesterol. O consumo de duas colheres de sopa de margarina Becel Pro-Activ® por dia seria o ideal para promover essa queda do colesterol plasmático.

A gema do ovo é o alimento mais rico em colesterol por peso. Uma gema já contém cerca de 200 mg de colesterol, que é o máximo que se pode consumir no dia. Já a clara do ovo é rica em proteínas.

Outros alimentos ricos em colesterol são: frutos do mar, como camarão, e laticínios, mas estes contêm mais gordura saturada do que colesterol. Os alimentos ricos em gordura saturada de origem animal são aqueles que em geral também são ricos em colesterol. Ocorre grande coincidência entre os alimentos ricos em gordura saturada e os ricos em colesterol, exceto quando a gordura saturada é de origem vegetal, já que as plantas não contêm colesterol, mas apenas fitoesterol, que não pode ser esterificado nem absorvido pelo intestino humano.

Álcool

Sabe-se que ingestões de pequenas quantidades de álcool ao dia (< 15 g/dia para mulheres e < 30 g/dia para homens, equivalente a aproximadamente uma cerveja, uma taça de vinho ou uma dose de 50 mℓ de destilados, para mulheres, e o dobro dessas doses para homens) são capazes de aumentar o HDL-c. No entanto, ingestões moderadas, por sua vez, são capazes de aumentar a trigliceridemia. Portanto, recomenda-se atualmente que se o indivíduo já tenha o hábito de ingerir quantidades consideradas pequenas de álcool diariamente, pode-se orientar a manutenção dessa ingestão. No entanto, em vista do potencial de dependência que o consumo de álcool pode causar, não se recomenda encorajar o uso de álcool em indivíduos sem esse hábito. Para aqueles que o fazem em doses excessivas, deve-se desencorajar o seu uso.

Sugestões de leitura

Allen RR et al. Daily consumption of a dark chocolate containing flavanols and added sterol esters affects cardiovascular risk factors in a normotensive population with elevated cholesterol. *J Nutr*. 2008;138:725.

Esposito K et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA*. 2004;292:1440.

Fitó M et al. Effect of a traditional Mediterranean diet on lipoprotein oxidation: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2007;167:1195.

King DE et al. Turning back the clock: adopting a healthy lifestyle in middle age. *Am J Med.* 2007;120:598.

Lichtenstein et al. Science Advisory. Stanol/sterol ester-containing foods and blood cholesterol levels. A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism of the American Heart Association. *Circulation.* 2001;103:1177.

Miettinen TA et al. Reduction of serum cholesterol with sitostanol-ester margarine in a mildly hypercholesterolemic population. *N Engl J Med.* 1995;333:1308.

Mussner MJ et al. Effects of phytosterol ester-enriched margarine on plasma lipoproteins in mild to moderate hypercholesterolemia are related to basal cholesterol and fat intake. *Metabolism.* 2002;51:189.

Obarzanek E et al Effects on blood lipids of a blood pressure-lowering diet: the dietary approaches to stop hypertension (DASH) trial. *Am J Clin Nutr.* 2001;74:80.

Rayman MP et al. Effect of supplementation with high-selenium yeast on plasma lipids: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2011;154:656.

Santos RD et al. I Diretriz sobre o consumo de gorduras e saúde cardiovascular. *Arq. Bras. Cardiol.* 2013;100(1).

Varady KA, Jones PJ. Combination diet and exercise interventions for the treatment of dyslipidemia: an effective preliminary strategy to lower cholesterol levels? *J Nutr.* 2005;135(1829).

102

Efeitos do Exercício Físico nos Lipídios

Introdução

A realização de atividade física é fundamental para a melhora do perfil lipídico, tanto para a queda de triglicerídios quanto para o aumento de colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c) e do tamanho das partículas de lipoproteína de baixa densidade (LDL), com redução da aterogenicidade. Estão descritas a seguir as características da melhora do perfil lipídico promovida pela atividade física.

Exercício físico e redução de triglicerídios

- A atividade física gera aumento da produção da lipoproteína lipase (LPL) pelo músculo e melhora da resistência periférica à insulina, o que estimula ainda mais a LPL, que passa a metabolizar melhor os quilomícrons (QM) e a lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL)
- Melhor captação periférica de glicose, de modo a gerar menos substrato para lipogênese hepática e, com isso, menor produção hepática de VLDL
- Quando se utiliza energia muscular, ocorre maior depleção no miócito de AMP cícli (monofosfato cíclico de adenosina) e, com isso, ocorre ativação da proteinoquinase ativada por AMP (AMPK), que, entre outras ações, causa maior síntese de LPL.

Aumento de HDL-c

- Como ocorre melhor metabolização dos QM e VLDL pela LPL, há aumento da geraç de partículas de HDL
- Há aumento da meia-vida da HDL na circulação
- Há aumento da formação de apolipoproteína A-1 (Apo A-1) e da pré-beta-HDL

- Há aumento da expressão hepática de ABCA-1 (receptores que se ligam à Apo A-1 otimizando a formação de HDL), de modo a liberar mais pré-beta-HDL para a circulação
- Há aumento da expressão de receptor periférico de HDL
- Durante a atividade física aguda, o músculo ativa a proteína de ligação do elemento regulador do esterol (SREBP) 1a e 1c, de modo a produzir certa quantidade de triglicerídios, sintetizados para consumo próprio, e também acaba sintetizando um pouco de colesterol, que é exportado sob a forma de pré-beta-HDL para a circulação
- Em algumas pessoas a concentração de HDL-c pode não mudar com exercício, mas ocorre no mínimo uma maior maturação desta HDL (reduz pré-beta-HDL e aumenta o tamanho das partículas de HDL, com mais triglicerídios em cada partícula, mostrando que o transporte reverso fica mais eficaz)
- Aparentemente, indivíduos com fenótipo Apo E2/E2 respondem desfavoravelmente a exercício no que diz respeito a HDL-c
- O exercício físico aumenta a capacidade de HDL-c de diabéticos em proteger o LDL desses pacientes contra oxidação (aumenta o tempo para o LDL-c oxidar).

Aumento no tamanho das partículas de LDL (menos aterogênicas)

Como a atividade física reduz a quantidade de triglicerídios, causa redução da atividade da proteína de transferência do colesterol esterificado (CETP), aumentando o tamanho das partículas de LDL, que se tornam menos aterogênicas.

A recomendação do American College é de que sejam realizados, no mínimo, 150 min de exercício aeróbico semanal para a melhora do controle lipídico.

A mudança do lipidograma do indivíduo após o início da atividade física depende muito do perfil lipídico basal deste paciente, da quantidade e intensidade do exercício, da idade, do sexo (parece que o homem responde melhor ao exercício do que a mulher), da variação de peso com o exercício, da tolerância à glicose e da presença de deficiências genéticas de HDL e polimorfismos genéticos de proteínas e enzimas envolvidas no metabolismo da HDL (p. ex., CETP, Apo E, Apo A-1, lipase endotelial)

Na presença dessas alterações genéticas, a resposta ao exercício pode ser maior ou menor.

Sugestões de leitura

Kelley GA, Kelley KS. Aerobic exercise and HDL2-C: a meta-analysis of randomized controlled trial *Atherosclerosis.* 2006;184:207.

Kraus WE et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins.*N Engl J Med* 2002;347:1483.

Ruaño G et al. Apolipoprotein A1 genotype affects the change in high density lipoprotein cholesterol subfractions with exercise training. *Atherosclerosis.* 2006;185:65.

Rubinstein A et al. Lipoprotein profile changes during intense training of Israeli military recruits. *Med Sci Sports Exerc.* 1995;27:480.

Seip RL et al. Exercise training decreases plasma cholesteryl ester transfer protein.*Arterioscler Thromb.* 1993;13:1359.

Seip RL et al. The effect of apolipoprotein E genotype on serum lipoprotein particle response to exercise *Atherosclerosis.* 2006;188:126.

Stefanick ML et al. Effects of diet and exercise in men and postmenopausal women with low levels of HDI cholesterol and high levels of LDL cholesterol. *N Engl J Med.* 1998;339:12.

Taylor RS et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med.* 2004;116:682.

Wood PD et al. The effects on plasma lipoproteins of a prudent weight-reducing diet, with or without exercise, ir overweight men and women. *N Engl J Med.* 1991;325:461.

103

Tratamento Medicamentoso das Dislipidemias

Objetivo

O objetivo do tratamento das dislipidemias será variável, conforme a estratificação de risco do paciente. Atualmente, existem alguns tipos diferentes de estratificação de risco, conforme a sociedade e a diretriz a ser seguida, como demonstrado na Tabela 103.1.

Tradicionalmente, estratificava-se a população em alto, médio ou baixo risco cardiovascular, conforme calculado pela tabela de Framingham, com predição de um risco > 20% entre 10 e 20% ou < 10% de eventos cardiovasculares maiores nos próximos 10 anos. Conforme o grupo de risco, era estabelecida a meta de tratamento.

A V Diretriz Brasileira de Dislipidemias de 2013 da Sociedade Brasileira de Cardiologia sugere que o cálculo de risco seja feito por um novo escore, denominado escore de risco global, pelo qual o paciente seria classificado em alto risco se a predição for > 20% de risco de eventos cardiovasculares nos próximos 10 anos para homens e > 10% de risco para mulheres, e baixo risco se < 5% de risco de eventos cardiovasculares nos próximos 10 anos para ambos os sexos. Valores intermediários a esses seriam classificados como risco indeterminado. Ainda, essa mesma diretriz brasileira criou um novo escore de risco, chamado de escore de risco pelo tempo de vida, que deveria ser utilizado para pacientes a partir de 45 anos de idade, caso tenham sido classificados como de baixo ou médio risco. Se o risco de doença cardiovascular ao longo de toda a vida for maior que 39% em homens ou acima de 20,2% em mulheres, quando calculado pelo escore de risco pelo tempo de vida, deve-se considerar esse paciente também como de alto risco, e tratá-lo como tal.

Por fim, a American Heart Association (AHA) também lançou uma diretriz para

tratamento das dislipidemias em 2013 e, conforme esta publicação, para o tratamento primário da hipercolesterolemia em indivíduos com idade de 20 a 79 anos, sugere-se a avaliação do risco cardiovascular estimado em 10 anos por meio de uma fórmula encontrada em calculadoras de risco, que leva em consideração os seguintes parâmetros: sexo, raça, colesterol total, HDL-c, pressão arterial sistólica e diastólica, necessidade de uso de anti-hipertensivos, diabetes e tabagismo. Conforme o grupo de risco do paciente, sugere-se o tipo de tratamento (com estatinas em baixa, média ou alta intensidade), porém sem definir uma meta lipídica para cada grupo, mas sim uma meta de agressividade na terapia.

Em maio de 2014, a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) publicou também um posicionamento quanto ao tratamento das dislipidemias na população diabética, introduzindo outra calculadora de risco (UKPDS*risk engine*, que considera os seguintes itens: idade, sexo, etnia, fibrilação atrial, tempo de diabetes, hemoglobina glicada, pressão arterial sistólica, colesterol total, HDL colesterol e tabagismo) e um tratamento também baseado no grau de intensidade de estatinas e não mais em metas lipídicas de colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c).

Percebe-se, portanto, que não há na atualidade um consenso entre as principais sociedades mundiais no que se refere a como estratificar e ainda menos a quais metas alcançar no tratamento das dislipidemias em cada grupo de pacientes. Para saber mais sobre esta estratificação de risco, ver o Capítulo 97 – Classificação de Risco Cardiovascular na População.

Tabela 103.1 Resumo da estratificação de risco e terapia recomendada para tratamento da dislipidemia conforme diferentes sociedades e diferentes diretrizes publicadas nos últimos anos.

Referência	Escore de risco sugerido	Estratificação de risco	Objetivo do tratamento
IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da	Escore de Framingham	Risco > 20%: alto Risco entre 10 e 20%: intermediário Risco < 10%: baixo	Aterosclerose manifesta: LDL-c < 70 Alto risco: LDL-c < 100 Risco intermediário:

Aterosclerose (2007)		Risco < 10%: baixo	LDL-c < 130 Baixo risco: LDL-c < 160
V Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (outubro/2013)	Escore de risco global e escore de risco pelo tempo de vida	Risco > 20% (homens) ou > 10% (mulheres) ou aterosclerose manifesta: alto Risco de 5 a 20% (homens) ou de 5 a 10% (mulheres): intermediário Risco < 5%: baixo Para < 45 anos com baixo ou intermediário, usar o escore de risco por tempo de vida: • Risco > 39% (homens): alto • Risco > 20,2% (mulheres): alto	Alto risco: LDL-c < 70 Risco intermediário: LDL-c < 100 Baixo risco: não define meta (individualizar caso a caso)
Guideline da ACC/AHA para	Fórmula encontrada	Grupo 1: doença aterosclerótica manifesta ou equivalente Grupo 2: LDL-c > 190 mg/dℓ Grupo 3: diabéticos entre 40 e 75 anos com LDL-c 70 a 189. Utilizar calculadora de risco	Estatina de alta intensidade para: grupo 1 < 75 anos, grupo 2, grupos 3 e 4 se o risco for > 7,5% em 10 anos.

tratamento das dislipidemias para redução do risco cardiovascular aterosclerótico em adultos (novembro/2013)	em calculadoras de risco sugeridas neste *guideline*. Calculadora de risco, a chamada *The Pooled Cohort Equations*	para separar pacientes com risco maior ou menor que 7,5% de eventos nos próximos 10 anos Grupo 4: pacientes de 20 a 75 anos, utilizar a calculadora de risco para separar os grupos com risco < 5%, de 5 a 7,5% e > 7,5% de eventos cardiovasculares nos próximos 10 anos	Exceto em caso de paciente em hemodiálise ou com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) classes funcionais II-IV Estatina de média intensidade: grupo 1 > 75 anos e grupos 3 e 4 com risco de 5 a 7,5% em 10 anos
Guideline da SBD para tratamento cardiovascular e de dislipidemia em pacientes diabéticos (maio/2014)	UK Prospective Diabetes Study – UKPDS *risk engine*	Presença de doença aterosclerótica ou LDL-c > 190 mg/dℓ ou risco > 20%: alto Risco de 10 a 20% com escore de cálcio (se disponível) > 10: médio Risco < 10% ou escore de cálcio < 10: baixo	Doença aterosclerótica manifesta ou LDL-c > 190 mg/dℓ: estatina de alta intensidade Diabetes melito, 40 a 75 anos, com mais um fator de risco cardiovascular ou pacientes com risco calculado > 10%: estatina de moderada intensidade Risco calculado < 10% ou escore de

			cálcio < 10: não indicado o uso de estatinas

ACC/AHA: American College of Cardiology/American Heart Association; SBD: Sociedade Brasileira de Diabetes.

Pela V Diretriz Brasileira de Dislipidemias, a meta primária do tratamento será sempre o LDL-c. Como meta secundária, estabelece-se o colesterol não HDL calculado pela diferença entre o CT e o HDL-c. O colesterol não HDL deve ter como meta um valor de 30 mg/dℓ acima do valor da meta estabelecida para o LDL-c em cada grupo de risco. Quanto aos triglicerídios, recomenda-se iniciar o tratamento apropriado para pacientes com valores > 500 mg/dℓ visando reduzir o risco de pancreatite, e recomenda-se que pacientes com valores intermediários de triglicerídios entre 150 e 499 mg/dℓ recebam terapia individualizada, conforme seu grau de risco e comorbidades. Por fim, apesar de essa diretriz reconhecer o valor do HDL-c como fator de risco independente cardiovascular, não se estabelecem valores de HDL-c como meta terapêutica. Percebe-se, portanto, que para o tratamento das dislipidemias, a grande meta terapêutica será sempre o LDL-c, associado aos triglicerídios, caso estejam acima de 500 mg/dℓ.

Tipos de medicamentos disponíveis para queda do LDL-c

Para obter o nível de LDL-c desejado, pode-se utilizar as seguintes classes de medicamentos:

- Estatinas: inibidores da HMG-CoA (hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A) redutase
- Ezetimibe: inibidor da absorção intestinal de colesterol
- Colestiramina: resina quelante de ácidos biliares.

Estatinas

As estatinas são os fármacos de primeira linha, mais amplamente estudados, sendo os medicamentos mais validados e reconhecidos na atualidade para tratamento das dislipidemias, por sua alta capacidade de redução principalmente do LDL-c e

reconhecida capacidade de redução de risco cardiovascular. São fármacos relativamente novos, começaram a ser comercializados no Brasil na década de 1990. Bloqueiam a atividade da HMG-CoA redutase, que é a enzima intracelular que produz colesterol para o seu uso dentro da célula. É um bloqueio competitivo. Com esse bloqueio, a célula deixa de fabricar seu próprio colesterol, torna-se pobre em colesterol e passa a sintetizar maior quantidade de receptor BE para captar maior quantidade de colesterol do sangue para dentro do meio intracelular, reduzindo a hipercolesterolemia. Dessa maneira, por aumentar a quantidade de receptores BE na membrana celular, as estatinas conseguem aumentar a captação celular de todas as lipoproteínas com interação com os receptores BE, como LDL-c, o VLDL-c (colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade) e os remanescentes de quilomícrons. Dessa maneira, reduzem não apenas LDL-c, mas também a trigliceridemia, por retirarem do plasma também as lipoproteínas ricas em triglicerídios. Além disso, as estatinas aumentam a atividade da acetilcolesterol acetiltransferase (ACAT) por efeito indireto, pelo aumento da captação celular de colesterol, e reduzem a síntese intracelular de substâncias pró-inflamatórias, como o mevalonato e radicais isoprenil, diminuindo o estado inflamatório sistêmico associado às dislipidemias e ao risco cardiovascular do indivíduo.

Estudos mostraram que a maior atividade das células em sintetizar seu próprio colesterol acontece à noite, provavelmente por ser o período em que chega menos colesterol proveniente da dieta, se o indivíduo não costumar comer de madrugada. Dessa maneira, os estudos comprovaram que as estatinas de meia-vida mais curta (sinvastatina, lovastatina, fluvastatina, pravastatina) têm eficácia muito maior em reduzir a LDL, quando ingeridas à noite. Já para as estatinas de meia-vida mais longa (rosuvastatina, atorvastatina, pitavastatina), como se tornam circulantes, exercendo efeito durante muito tempo, não precisam ser administradas necessariamente à noite, podendo ser administradas em qualquer horário do dia.

A potência em reduzir o LDL-c e as outras frações do colesterol varia conforme o tipo de estatina e sua dose, e o valor de LDL-c pode cair de 20% até 55%, geralmente reduzindo-se em mais 6% a cada vez que se dobra a dose da estatina.

Quanto ao efeito sobre o HDL-c, as estatinas costumam aumentar seu nível sérico em aproximadamente 10% por induzirem maior expressão de apolipoproteína A-1 (apo

A-1), cassete de ligação ao ATP subfamília 1 (ABCA1) e cassete de ligação ao ATP subfamília G, membro 1 (ABCG1), por reduzirem a atividade da proteína de transferência do colesterol esterificado (CETP) e por reduzirem as lipoproteínas ricas em triglicerídios, que são o substrato de ação da CETP.

A maioria das estatinas tem metabolismo hepático e excreção fecal, por isso geralmente não precisa corrigir a dose para disfunção renal.

As estatinas são contraindicadas na gravidez e na lactação, e recomenda-se evitar sua utilização em crianças abaixo dos 10 anos de idade (sendo contraindicado se < 8 anos), devendo-se avaliar o risco e o benefício para cada criança conforme seu nível de LDL-c e seus fatores de risco associados.

Estatinas disponíveis atualmente

- Pitavastatina (dose de 2 ou 4 mg):
  - Capaz de reduzir LDL-c em 30 a 40% e triglicerídios em 15 a 20%
  - Metabolização: minimamente metabolizada pelo citocromo P450
  - Nome comercial: Livalo®
- Lovastatina (dose de 10 a 80 mg/dia):
  - Capaz de reduzir LDL-c em 20 a 35% e triglicerídios em 20 a 25%
  - Metabolização via citocromo P450 hepático (CYP3A4)
  - Nomes comerciais: Lipoclin®, Lovaton®, Redustatin®
- Fluvastatina (dose de 20 a 80 mg/dia):
  - Capaz de reduzir LDL-c em 20 a 35% e triglicerídios em até 25%
  - Metabolização hepática pelo CYP2C9
  - Nomes comerciais: Lescol XL® e Fluvastat®
- Pravastatina (dose de 10 a 80 mg/dia):
  - Capaz de reduzir LDL-c em 20 a 30% e triglicerídios em até 24%
  - Metabolização por sulfatação e não por metabolização hepática
  - Nome comercial: Pravacol®, Lenitral®, Mevalotinc®
- Sinvastatina (dose de 10 a 80 mg/dia, mas atualmente recomenda-se não ultrapassar mg/dia):
  - Capaz de reduzir LDL-c em 30 a 46% e triglicerídios em até 18%

- Metabolização via CYP3A4
    - Nomes comerciais: Sinvalip®, Vaslip®, Zocor®, Clinfar®, Cordiron®, Lipistatina® Lipotex®, Liptrat®, Menocol®, Mevlip®, Revastin®, Sinvane®, Sinvascor®, Sinasmax®, Sinvastacor®, entre outros
- Atorvastatina (dose de 10 a 80 mg/dia):
    - Capaz de reduzir LDL-c em até 51% e triglicerídios em até 29%. A estatina é ma eficaz para redução de triglicerídios
    - Metabolização via CYP3A4
    - Nome comercial: Lipitor®, Atorless®, Citalor®, Kolevas®, Lipigrand®, Lipistat®
- Rosuvastatina (dose de 5 a 40 mg/dia):
    - Capaz de reduzir LDL-c em até 55% e triglicerídios em até 23%
    - Metabolização via CYP2C9
    - Nome comercial: Crestor®, Rosuvas®, Rostatin®, Rosucor®, Rosustatin®, Vivaco

O consenso americano da AHA para tratamento das dislipidemias de 2013 classificou as estatinas conforme suas doses de acordo com a potência capaz de baixar o LDL-c da seguinte maneira:

- Tratamento de baixa intensidade: tratamento que tem como objetivo a redução de < 30% do LDL-c. Exemplos: sinvastatina 10 mg/dia, pravastatina 10 a 20 mg/dia lovastatina 20 mg/dia ou pitavastatina 1 mg/dia
- Tratamento de moderada intensidade: tratamento que tem como objetivo a redução d 30 a 50% de LDL-c. Exemplos: atorvastatina 10 a 20 mg/dia, rosuvastatina 5 a 1 mg/dia, sinvastatina 20 a 40 mg/dia, pravastatina 40 a 80 mg/dia, lovastatina 40 mg/dia ou pitavastatina 2 a 4 mg/dia
- Tratamento de alta intensidade: tratamento que tem como objetivo a redução de > 50 de LDL-c. Exemplos: atorvastatina 40 a 80 mg/dia ou rosuvastatina 20 a 40 mg/dia.

Efeitos colaterais

Os efeitos colaterais mais comuns são: cefaleia, fadiga, intolerância digestiva, sintomas *flu-like*, mialgia e hepatotoxicidade.

A mialgia pode aparecer semanas ou até anos após o início do uso das estatinas. Em estudos clínicos, sua incidência foi de apenas 0,1%, mas na prática clínica sua

incidência chega a até 10%, podendo ser maior na prática devido à associação com outras medicações ou presença de múltiplas comorbidades. Pode aparecer com ou sem elevação de creatinofosfoquinase (CPK), chegando a raros casos descritos de rabdomiólise. Casos de elevação assintomática de CPK em até 10 vezes o limite superior da normalidade (LSN) podem ser apenas acompanhados. Em casos de elevações maiores que esta ou em pacientes com sintomatologia muscular, o medicamento deve ser descontinuado, com tentativa de substituição por outro tipo de estatina.

A hepatotoxicidade também é um evento adverso raro. Cerca de 1% dos pacientes pode mostrar elevação de transaminases acima de 3 vezes o LSN, e muitas vezes esta elevação é transitória e se resolve espontaneamente. Recomenda-se fazer avaliação das transaminases 12 semanas após introdução ou aumento de dose das estatinas, e a suspensão do fármaco deve ser recomendada se houver elevação persistente das transaminases acima de 3 vezes o LSN ou em caso de afecção hepática aguda ou disfunção hepática grave. Elevações estáveis e assintomáticas das transaminases, como ocorre nos casos de esteato-hepatite, não contraindicam a introdução e a manutenção do uso das estatinas.

Tem-se falado recentemente sobre o possível aumento de risco de diabetes melito com o uso de estatinas depois da publicação do estudo Júpiter, realizado para estudar a rosuvastatina, que mostrou maior incidência de diabetes melito em usuários dessa medicação. Vários estudos mais novos vêm mostrando aumento de risco de diabetes melito em usuários de estatinas. Talvez o efeito seja a diminuição da produção de insulina pela célula beta, que fica mais rica em colesterol intracelular. Uma possível explicação para este fato seria o aumento da captação de colesterol por maior expressão do receptor BE, ocasionando assim maior concentração de colesterol oxidado dentro da célula beta e, com isso, reduzindo sua capacidade de produzir insulina. No entanto, como se sabe que a principal causa de mortalidade da população portadora de diabetes e síndrome metabólica são as doenças cardiovasculares, a maioria das sociedades concorda que a relação risco × benefício do uso das estatinas nessa população continua sempre sendo favorável ao seu uso.

Monitoramento das transaminases

- Deve-se sempre solicitar avaliação laboratorial das transaminases antes de iniciar o

uso. Se alteradas, deve-se investigar a causa
- Deve-se repetir as transaminases após 12 semanas da introdução ou da mudança de dose
- Deve-se dosar transaminases, se houver surgimento de sintomas sugestivos de hepatotoxicidade (letargia, cansaço ou icterícia)
- Caso haja aumento de transaminases > 3 vezes o LSN (efeito dose-dependente, raro, ocorre em < 1% dos casos e até 2 a 3% dos usuários de doses máximas), deve-se reduzir a dose ou suspender a medicação. Problemas hepáticos graves são muito raros. A rosuvastatina é considerada a mais segura quanto ao perfil hepático. Sinvastatina 80 mg e atorvastatina 80 mg têm risco razoável de hepatotoxicidade
- Se houver aumento de transaminases < 3 vezes o LSN, pode-se manter o uso das estatinas
- Se houver aumento de bilirrubinas e transaminases: deve-se descontinuar estatina e avaliar outras possíveis causas de hepatotoxicidade. O uso das estatinas não costuma causar aumento de bilirrubinas
- Pacientes com hepatopatia crônica, esteato-hepatite e doença hepática alcoólica podem usar estatinas sem problemas, desde que com acompanhamento dos parâmetros hepáticos.

Monitoramento da creatinofosfoquinase

Embora a recomendação tradicional seja não medir a CPK basal, exceto se o paciente tiver fator de risco adicional, o último consenso americano da AHA recomenda que essa dosagem basal seja realizada, para estimar o risco de desenvolvimento de miopatia com estatina para aquele paciente.

Não se deve seguir rotineiramente com CPK, apenas se o paciente tiver sintomas musculares ou for de alto risco. O risco de miopatia com estatinas aumenta em caso de: idade avançada, sexo feminino, insuficiência renal crônica (IRC), disfunção hepática, hipotireoidismo, associação com outras drogas, doenças musculares e atividade muscular intensa. Caso haja aparecimento de sintomas musculares e CPK entre 3 e 10 vezes o LSN ou caso o CPK seja > 10 vezes o LSN mesmo na ausência de sintomas, deve-se suspender a estatina.

Não existe ainda evidência muito clara de que a suplementação com coenzima Q10

cause melhora da miopatia, embora seja cada vez mais usada por alguns pacientes. Aqueles que já têm miopatia, por polimiosite, vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou qualquer outra causa, podem fazer uso de estatinas, desde que se monitore a CPK para verificar se a estatina não está causando piora dos níveis de CPK.

Rosuvastatina é a estatina com menor risco de miopatia, seguida pela atorvastatina. A estatina com maior risco de miopatia é a sinvastatina, principalmente na dose de 80 mg/dia. Genfibrozila é o fibrato que mais interage com as estatinas, por inibição do metabolismo destas, e, por isso, a associação dessas duas classes de fármacos aumenta muito o risco de miopatia.

Interações medicamentosas

- Inibem a metabolização das estatinas, aumentando seu tempo de ação e seus efeitos colaterais:
  - CYP3A4 (sinvastatina, atorvastatina e lovastatina): antifúngicos, cimetidina ranitidina, antirretrovirais inibidores de proteases, claritromicina, eritromicina, ciclosporina, diltiazem, verapamil, *grapefruit*, amiodarona, fluoxetina
  - CYP2C9 (rosuvastatina): amiodarona, antifúngicos
- Induzem o metabolismo das estatinas (reduzem, portanto, seu efeito):
  - CYP3A4: fenitoína, rifampicina, isoniazida, carbamazepina, fenobarbital
  - CYP2C9: fenobarbital, carbamazepina, fenitoína, rifampicina.

No paciente portador de HIV: deve-se preferir pravastatina, rosuvastatina e pitavastatina, pois não são metabolizados pela CYP3A4. Isso porque os inibidores de protease reduzem a ação desta enzima, aumentando a toxicidade pela sinvastatina ou atorvastatina.

As estatinas potencializam o efeito da varfarina, de modo que geralmente é necessário reduzir a dose de Marevan após a introdução ou a mudança de dose da estatina.

Ezetimibe

O ezetimibe é um medicamento que atua na parte proximal do intestino delgado (duodeno e jejuno), bloqueando a absorção do colesterol proveniente da alimentação e da bile. Age inibindo o transportador de colesterol do delgado chamado NPC1L1

(proteína Niemann-Pick C1L1).

Reduz em 10 a 25% o LDL-c. Doses acima de 10 mg/dia não mostraram benefício adicional.

O ezetimibe é absorvido, passa no fígado, onde é transformado em metabólito ativo, é secretado na circulação êntero-hepática e volta para o intestino, onde exercerá efeito. Ou seja, precisa de metabolização hepática para funcionar.

O uso do ezetimibe como medicamento isolado no tratamento da hipercolesterolemia tem efeito limitado. Isto ocorre pois, como consequência de uma reduzida absorção intestinal do colesterol pelo organismo, as células do corpo passam a ativar sua própria enzima capaz de sintetizar colesterol *de novo* (ocorre uma ativação da HMG-CoA-redutase), aumentando a produção de colesterol dentro das células. No entanto, quando é utilizado em associação com as estatinas, que inibem a HMG-CoA-redutase, ocorre potencialização do efeito hipolipemiante, com redução de > 50% de LDL-c. O ezetimibe pode ser vendido de maneira isolada (Zetia®, Ezetrol®) ou associado à sinvastatina (Zetsim® ou Vytorin®: ezetimibe + sinvastatina 10/10 mg, 10/20 mg, 10/40 mg, 10/80 mg).

O ezetimibe pode causar mialgia e aumento de transaminases. Deve ser monitorado com dosagem das transaminases e suspenso em caso de aumento mais de 3 vezes o LSN. No entanto, não está contraindicado em paciente com hepatopatia crônica nem colecistopatia.

Alguns estudos vêm mostrando que apesar de o ezetimibe conseguir reduzir bem o LDL-c, aparentemente não tem o mesmo efeito das estatinas na redução da placa de ateroma e do risco cardiovascular. Talvez isto ocorra pelo efeito adicional anti-inflamatório característico das estatinas, que não está presente no ezetimibe.

Resinas quelantes de ácido biliar

As resinas sequestradoras de ácidos biliares são medicações não absorvidas sistemicamente (passam pelo lúmen intestinal e saem nas fezes) que reduzem a absorção dos sais biliares no íleo. Com isso, ocorre grande eliminação do colesterol presente nos sais biliares pelas fezes, o que estimula a produção hepática de mais sais biliares. O fígado passa a expressar maior quantidade de receptores BE, que captam colesterol do sangue para utilizá-lo na produção de sais biliares. Como consequência

negativa, o fígado também pode começar a produzir mais partículas ricas em triglicerídios, como o VLDL, aumentando seu nível sérico.

Reduzem em 15 a 20% o LDL-c, sendo semelhante ao efeito do ezetimibe. Têm efeito aditivo se associadas à estatina ou ao ezetimibe. Também aumentam o nível sérico de HDL-c, mas causam piora do valor de triglicerídios. Por isso, não devem ser utilizadas em caso de triglicerídios > 300 mg/dℓ.

Foram desenvolvidos três tipos de resinas sequestradoras de ácidos biliares:

- Colestiramina (Questran®): único sequestrador de ácidos biliares disponível no Brasil em forma de pó para dissolver na água. Um envelope tem 4 g de colestiramina (diluir na água, e tomar, embora não seja muito solúvel em água, o gosto é ruim e a tolerância, baixa). Dose 12 a 24 g/dia (três a seis envelopes/dia)
- Colestipol e colesevelan: importados e em cápsula.

Indicações da colestiramina:

- Crianças com dislipidemia e menos de 8 a 10 anos, especialmente aquelas com hipercolesterolemia familiar, para as quais o uso de estatinas não é recomendado antes dos 8 a 10 anos de idade
- Gestantes com hipercolesterolemias muito graves, que também não podem usar estatinas.

Esse tipo de medicamento é muito utilizado em pacientes com icterícia colestática, pois consegue reduzir o prurido em razão da eliminação de sais biliares pelas fezes.

Por serem capazes de reduzir a absorção de vários tipos de medicamentos, recomenda-se que as resinas sequestradoras de ácidos biliares sejam sempre ingeridas sozinhas, longe dos demais medicamentos. Podem ainda causar, como efeito colateral, o alentecimento do ritmo intestinal.

Medicamentos para redução dos triglicerídios e aumento do HDL-c

As medidas que cursam com maior impacto na queda dos níveis séricos de triglicerídios e no aumento dos níveis de HDL-c são as medidas não farmacológicas,

como:

- Perda de peso
- Interrupção do uso de álcool
- Redução da ingestão de gorduras totais para menos de 30% do valor calórico total diário
- Restrição de carboidratos e tratamento da resistência à insulina e síndrome metabólica.

Como tratamento farmacológico associado, existem disponíveis os seguintes medicamentos:

- Fibratos
- Ácido nicotínico
- Ômega-3
- Estatinas.

Fibratos

Os fibratos são medicamentos que imitam a estrutura dos ácidos graxos livres (AGL) de modo que são agonistas do receptor nuclear PPAR-alfa (receptor do proliferador ativado de peroxissoma alfa), um receptor nuclear que estimula a oxidação dos ácidos graxos. É um fator de transcrição muito expresso em fígado e tecido muscular, enquanto o PPARγ, que é o fator ativado pelas glitazonas no tratamento do diabetes melito tipo 2, é mais expresso em tecido adiposo.

Mecanismos de ação

- Aumento da oxidação de AGL pelo fígado, que passa a utilizar menos esses AGL pa síntese de partículas ricas em triglicerídios, como VLDL
- Aumenta a síntese da lipoproteína lipase (LPL) e reduz a produção de apo C-3 aumentando, portanto, a metabolização plasmática dos quilomícrons e VLDL e reduzindo a concentração sérica das lipoproteínas ricas em triglicerídios
- Aumenta a síntese da apo A-5, que é um ativador de lipólise
- Reduz indiretamente a formação de LDL pequenas e densas, pois reduz a atividade d CETP

- Aumenta a expressão de apo A-1 e apo A-2, aumentando a síntese de HDL
- Aumenta a expressão de ABCA1 (aumenta a remoção de colesterol dos macrófagos e formação de HDL) e de SR-B1 em macrófagos (receptores para HDL)
- Aumenta a apo E nas artérias.

Fibratos disponíveis atualmente

- Genfibrozila (300 até 1.200 mg/dia):
  - Reduz triglicerídios de 20 a 60% e aumenta HDL-c em 5 a 30%
  - Nome comercial: Lopid® (apresentações de 300, 600 e 900 mg). Doses maiores podem ser divididas em 2 a 3 tomadas diárias
- Bezafibrato (200 a 600 mg/dia):
  - Reduz triglicerídios (TG) de 15 a 55% e aumenta HDL-c de 5 a 30%
  - Nomes comerciais: Cedur® (apresentação de 200 mg) e Cedur® Retard (apresentação de 400 mg). Doses maiores devem ser divididas em 2 a 3 tomadas diárias. Comprimido Retard é utilizado 1 vez ao dia
- Ciprofibrato (100 mg/dia):
  - Reduz triglicerídios de 15 a 45% e aumenta HDL-c de 5 a 30%
  - Nome comercial: Lipless®, Cibrato®, Lipneo®, Ciprolip® (apresentações de 100 mg)
- Fenofibrato (200 a 250 mg/dia):
  - Reduz triglicerídios de 15 a 55% e aumenta HDL-c de 5 a 30%
  - Nomes comerciais: Lipidil® (apresentação de 200 mg) ou Lipanon® (apresentação de 250 mg – Retard)
- Etofibrato (500 mg/dia):
  - Reduz triglicerídios de 10 a 30% e aumenta HDL de 5 a 20%
  - Nome comercial: Tricerol® (apresentação de 500 mg).

Efeitos colaterais

Distúrbios de trato gastrintestinal, miosite e aumento de enzimas hepáticas são efeitos colaterais dos fibratos. Qualquer fibrato pode causar aumento da concentração de creatinina no plasma, e isso não significa que piorou a taxa de filtração glomerular, sendo apenas um efeito direto do fibrato. No entanto, devem ser descontinuados no caso

de *clearance* de creatinina (ClCr) < 30 mℓ/min.

Às vezes, pode haver aumento de LDL-c quando se utiliza o fibrato (em 20 a 30% dos pacientes) pela maior atividade da LPL, que metaboliza as moléculas ricas em TG havendo maior formação de LDL pelo fígado.

A associação de fibrato com estatina causa maior risco de miopatias, especialmente em casos de associação de sinvastatina com genfibrozila, que deve ser evitada. Este risco é menor quando a associação é com o fenofibrato, que deve ser, portanto, o fibrato de escolha para os casos em que a associação é inevitável. Deve-se sempre evitar a sinvastatina nos casos de associações, por ser a estatina com maior risco de miopatias, e também a genfibrozila. As outras associações podem ser feitas, mas deve-se monitorar a CPK.

Os fibratos podem potencializar a ação dos cumarínicos, e portanto a relação normalizada internacional (INR) deve ser sempre avaliada quando ocorre introdução ou mudança de dose dos fibratos.

Restrições de uso

- Insuficiência renal: nenhum pode ser utilizado com ClCr < 30 mℓ/min, entre 30 e 60 mℓ/min é necessário fazer ajuste de dose
- Insuficiência hepática: esteatose ou esteato-hepatite com aumento de transaminases a no máximo, 3 vezes o LSN, pode-se utilizar fibratos sem problemas
- Colecistopatia
- Gestação
- Crianças.

Ácido nicotínico

É uma medicação de uso bem antigo. Faz parte do complexo de vitaminas B. É o melhor agente atualmente disponível para aumento de HDL-c, podendo aumentá-lo em até 10 a 30%, além de ser um importante redutor de triglicerídios, reduzindo em 20 a 50% seus níveis séricos. No entanto, é uma medicação geralmente muito mal tolerada. Alguns estudos antigos mostram redução de risco coronariano com sua utilização. Geralmente o efeito terapêutico aparece com doses a partir de 1.000 mg/dia, que são comumente muito mal toleradas em razão do excesso de efeitos colaterais gastrintestinais nesses

pacientes.

Mecanismos de ação

- Reduz a lipólise do tecido adiposo → reduz o influxo de gordura para o fígado → reduz a produção de VLDL. O ácido nicotínico se liga a um receptor acoplado à proteína G (GPR109A), que inibe a lipase hormônio-sensível do adipócito. Não se sabe até hoje qual é o ligante natural desse receptor. Ao se ligar nesse receptor, o ácido nicotínico bloqueia a perilipina, que não pode mais ser fosforilada, de modo que a lipase hormônio-sensível não consegue mais ter acesso aos triglicerídios dentro das gotículas de gordura e, portanto, não é capaz de promover a lipólise
- Inibe a diacilglicerol aciltransferase (DGAT-2) que faz parte da cascata para a síntese de acetilcoenzima-CoA (acetil-CoA) no fígado, reduzindo a síntese de triglicerídios hepáticos
- Aumenta o catabolismo hepático da apo B, reduzindo a produção de VLDL e LDL
- A redução da VLDL causa redução da atividade da CETP
- Reduz o catabolismo de apo A-1 (aumenta o HDL). Não aumenta a síntese de HDL, apenas reduz sua metabolização
- Aumenta a remoção de colesterol intracelular (aumenta a transferência de colesterol pelo ABCA1 para o HDL-c).

Produtos disponíveis no mercado

Ácido nicotínico de liberação imediata (2 a 4 g ao dia em doses fracionadas). Disponível apenas em farmácia de manipulação. Deve-se iniciar com 100 mg 3 vezes ao dia e aumentar a dose a cada 1 a 2 semanas até a dose máxima tolerada ou até 3 a 4 g ao dia divididos em 3 vezes.

Ácido nicotínico de liberação programada (1 a 2 g/dia). Niaspan®, produto americano; Metri®, comprimidos de 250, 500, 750 e 1.000 mg; Acinic®, comprimidos de 500 e 750 mg. Acarretam menos efeitos colaterais. Deve-se iniciar com, no máximo, 500 mg e aumentar a dose a cada 1 a 2 semanas até a dose máxima tolerada ou até 2.000 mg/dia.

Efeitos adversos

- Aumenta resistência à insulina: não se sabe muito bem o motivo, na verdade, é um paradoxo do ácido nicotínico, pois reduz a quantidade de AGL no plasma, porém mesmo assim aumenta a resistência à insulina
- Aumento de ácido úrico: como consequência ao aumento da resistência à insulina
- Muita intolerância gastrintestinal, hepatotoxicidade, ativação de úlcera péptica
- Rubor, *flushing* e calor, pela liberação de prostaglandinas. Podem ser minimizados com o uso do medicamento após as refeições e a administração de ácido acetilsalicílico (AAS) 100 a 300 mg, 30 min antes do ácido nicotínico
- Prurido
- Cefaleia.

O estudo Aim High foi interrompido precocemente por ter mostrado aumento de eventos cerebrovasculares na população em uso de ácido nicotínico associado a estatinas, quando comparado com o grupo que usava apenas estatina. Eram pacientes com LDL-c baixo, em uso de ácido nicotínico para tentar aumentar o HDL-c. Dessa maneira, o ácido nicotínico não é recomendado como profilaxia primária para aumento de HDL-c em pacientes com LDL-c normal.

Contraindicações

- Hepatopatias graves, com redução de função hepática
- Portadores de úlcera péptica.

Monitoramento e cuidado dos pacientes

O consenso americano da AHA de 2013 recomenda que seja sempre feita uma dosagem basal de transaminases, glicemia, hemoglobina glicada e ácido úrico em todo paciente candidato à introdução do ácido nicotínico, e que esta dosagem seja repetida a cada 6 meses e a cada aumento de dose. Recomenda-se que o uso seja suspenso em caso de: aumento persistente de transaminases acima de 2 a 3 vezes o LSN, descontrole glicêmico, crise de gota, aparecimento de fibrilação atrial aguda, sintomas cutâneos ou gastrintestinais mal controlados e perda de peso importante.

Ômega-3

Os ácidos graxos ômega-3 – ácido docosa-hexaenoico (DHA), ácido eicosapentaenoico

(EPA), alfalinolênico – são gorduras poli-insaturadas derivadas de óleos de peixes, que em doses mais altas (4 a 10 g/dia) são comprovadamente capazes de reduzir os níveis séricos de triglicerídios em até 30 a 40% e aumentar os níveis séricos de HDL-c. As cápsulas geralmente têm 300 mg de ômega-3. Portanto, seria necessário o consumo de mais de 10 cápsulas de ômega-3 ao dia para poder obter esse benefício de redução da trigliceridemia.

Metanálises recentes não conseguiram comprovar o uso de ômega-3 como capaz de reduzir o risco cardiovascular. Portanto, a V Diretriz Brasileira de Dislipidemias não recomenda o seu uso para prevenção de risco cardiovascular.

Mecanismos de ação

- Reduz a lipogênese hepática de novo [reduz o receptor X do fígado (LXR) → reduz proteína de ligação do elemento regulador do esterol 1c (SREBP 1c)]
- Aumenta a oxidação de ácidos graxos no fígado e no tecido muscular esquelético (vi estímulo das PPAR-alfa)
- Efeitos diretos anti-inflamatórios, antitrombóticos e vasodilatadores em parede arterial independente da alteração dos lipídios.

Sugestões de leitura

Bertoluci et al. Diabetes and cardiovascular disease: from evidence to clinical practice – position statement 2014 of Brazilian Diabetes Society. *Diabetes & Metabolic Syndrome*. 2014;6(58).

Catapano AL et al. European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EA Guidelines for the management of dyslipidaemias: the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011;217(1):3-46.

Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of th third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, a Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-97.

Goff DC et al. ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2013.

Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2013;101(4).

Sposito AC et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção d aterosclerose. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88(supl 1):1-18.

Seção

9

Diabetes Melito

- Patrícia Sales
- Gustavo Daher
- Rodrigo Bomeny
- Larissa Pereira Marcon

104

Diabetes Melito | Epidemiologia, Classificação e Diagnóstico

Dados epidemiológicos

O diabetes melito é uma das doenças mais prevalentes da atualidade. Dados da International Diabetes Federation (IDF) mostram uma prevalência de 387 milhões de indivíduos diabéticos no mundo no ano de 2014, sendo que 12 milhões destes encontram-se no Brasil.

A incidência e a prevalência dessa doença vêm crescendo exponencialmente ao longo dos anos. Enquanto no ano de 1985 a população mundial de diabéticos se restringia a apenas 30 milhões de pessoas, esse valor subiu para 135 milhões no ano de 1995 e para 250 milhões no ano de 2013. Entre as principais causas desse aumento de diabéticos no mundo estão os maus hábitos alimentares, a epidemia de obesidade e de sedentarismo e o aumento da expectativa de vida da população.

No Brasil, a prevalência de diabetes, segundo dados provenientes da pesquisa Vigitel de 2011, publicados pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), varia conforme a idade (Tabela 104.1).

O aumento do número de diabéticos no Brasil e no mundo se reflete em um aumento proporcional no número de internações hospitalares, de falta ao serviço, incapacitações e aposentadorias por invalidez, piora significativa na qualidade de vida da população e aumento importante da morbimortalidade, não apenas diretamente pelo diabetes, mas principalmente por doenças ateroscleróticas cardiovasculares, que afetam de maneira muito mais intensa e rápida a população diabética, quando comparada à população não diabética. Pacientes diabéticos têm mortalidade 2 a 3 vezes maior que os não diabéticos, com redução de expectativa de vida de até 8 anos, segundo alguns estudos.

Além de acelerar a aterosclerose, a hiperglicemia é capaz de causar dano tecidual a

uma série de tipos celulares, como às células da retina, aos glomérulos renais, aos nervos periféricos e autonômicos, de modo que o diabetes hoje é a principal causa de cegueira adquirida do mundo, de amputações não traumáticas de membros inferiores e de insuficiência renal crônica dialítica.

Tabela 104.1 Prevalência do diabetes melito por idade no Brasil.

Idade	Geral (%)	Homens (%)	Mulheres (%)
18 a 24 anos	0,6	0,5	0,7
25 a 34 anos	1,1	1,3	1
35 a 44 anos	3,4	2,4	4,2
45 a 54 anos	8,9	9,7	8,3
55 e 64 anos	15,2	14,6	15,8
> 65 anos	21,6	23	20,7

Classificação do diabetes melito

O diabetes melito pode ser classificado em alguns tipos, conforme sua causa etiológica. Independentemente do tipo e da causa do diabetes, todos são caracterizados pelo mesmo resultado final: a hiperglicemia. O quadro clínico e o tratamento sofrem variações conforme a causa básica fisiopatológica de cada tipo de diabetes. A seguir, há uma breve explicação sobre cada um dos tipos conforme a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), que serão detalhados nos próximos capítulos desta seção.

Tipo 1

Corresponde a 5 a 10% dos casos de diabetes melito, sendo causado pela destruição das células beta pancreáticas, que ficam incapazes de secretar insulina de forma suficiente para manter a normoglicemia. É a apresentação mais comum no caso de crianças e adolescentes. Subdivide-se em:

- Tipo 1A: causa autoimune, ou seja, na vigência de autoanticorpos positivos (90% do

casos de diabetes melito tipo 1)

- Tipo 1B: causa idiopática (10% dos casos de diabetes melito tipo 1)
- Diabetes autoimune latente do adulto (LADA): uma forma lentamente progressiva de diabetes por destruição do pâncreas por autoanticorpos.

Tipo 2

Corresponde a 90 a 95% dos casos de diabetes, causado pela resistência à insulina em um indivíduo com incapacidade pancreática de manter os níveis séricos de insulina altos o suficiente para vencer essa resistência e manter a normoglicemia. Trata-se da causa mais comum de diabetes melito na atualidade, uma vez que estudos mostram que até 25% da população saudável apresenta quadros de resistência à insulina, sendo, portanto, a capacidade de secreção pancreática o fator diferencial entre aqueles pacientes que irão ou não evoluir para a hiperglicemia (ou seja, para o diabetes melito).

Outros tipos específicos de diabetes

Diabetes da maturidade com início no jovem (MODY). Tipo de diabetes monogênico, herdado de forma autossômica dominante, portanto ligado a alterações genéticas herdadas e que sofre influência de fatores ambientais. Caracterizado pelo surgimento de diabetes em indivíduos jovens, geralmente antes dos 25 anos, na ausência de resistência à insulina, com a ocorrência de indivíduos acometidos em pelo menos três gerações consecutivas da mesma família. As mutações herdadas comprometem a função das células beta, prejudicando a secreção de insulina. Já existem na atualidade mais de dez tipos de MODY descritos (cada um relacionado com uma mutação diferente), sendo o MODY 3 o mais prevalente atualmente.

Diabetes causado por defeitos genéticos na ação da insulina. Outros tipos de diabetes monogênicos, também causados pela herança de genes mutados, que comprometem a sinalização correta do receptor de insulina, portanto, cursando com quadros de resistência à insulina muito graves. Há mais de 70 tipos de mutações descritas no receptor de insulina, e cada mutação pode cursar com quadros mais ou menos graves de diabetes, conforme o grau de comprometimento da sinalização do receptor, incluindo leprechaunismo, síndrome de Rabson Mendehall, resistência à insulina do tipo A, diabetes lipoatrófico, entre outros.

Diabetes causado por doenças pancreáticas. Acometimento do pâncreas por doenças como pancreatites, trauma, tumores de pâncreas, hemocromatose, fibrose cística, entre outras. Podem cursar com destruição do pâncreas endócrino e exócrino e, desse modo, comprometer a capacidade desse órgão em secretar quantidades suficientes e apropriadas de insulina.

Diabetes causado por endocrinopatias. Aumento de hormônios contrarregulatórios da insulina, que reduzem sua secreção e dificultam sua ação, aumentando o risco de aparecimento de hiperglicemia. Entre elas, há doença de Cushing, acromegalia, somatostatinoma, glucagonomas, hipertireoidismo, feocromocitoma e aldosteronoma.

Diabetes secundário a fármacos ou medicamentos. Por redução na produção ou na ação da insulina. Por exemplo: glicocorticoides, hormônios tireoidianos, antipsicóticos, antirretrovirais, interferona-alfa, diuréticos tiazídicos, fenitoína, agonistas beta-adrenérgicos, diazóxido, ácido nicotínico, entre outros.

Diabetes secundário a infecções. Por destruição de células beta, incluindo rubéola congênita, citomegalovírus e vírus coxsackie B.

Formas incomuns de diabetes autoimune. Diabetes pela presença de receptores anti-insulina e diabetes na síndrome da pessoa rígida.

Diabetes associado a síndromes genéticas. Síndromes de Down, de Klinefelter, de Turner e de Prader-Willi.

Diabetes melito gestacional (DMG)

Tem início ou diagnóstico durante a gestação.

Definição e critérios diagnósticos

O diabetes melito é caraterizado pelo distúrbio no metabolismo de carboidratos, que traz como consequência o aumento nos níveis séricos de glicose. Ou seja, seu diagnóstico exige que seja comprovada a elevação inapropriada da glicemia. Os critérios diagnósticos atualmente aceitos para o diabetes melito são:

- Achado de glicemia randômica > 200 mg/dℓ associada a sinais e sintomas clássicos diabetes, que incluem poliúria, polidipsia e perda de peso involuntária. Se

presente, esse critério é suficiente para estabelecer o diagnóstico, não sendo necessária a confirmação por outro exame laboratorial

- Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dℓ
- Curva glicêmica pós-sobrecarga com 75 g de glicose (teste de tolerância de glicose oral – TTGO) com glicemia ≥ 200 mg/dℓ em 2 h
- Hemoglobina glicada (HbA1C) ≥ 6,5%, por um método laboratorial certificado pelo National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP).

Para confirmação do diagnóstico de diabetes melito, são necessários dois exames alterados. Caso um exame venha alterado, o ideal é repeti-lo para excluir erro laboratorial (ou realizar algum outro exame citado anteriormente – glicemia de jejum, hemoglobina glicada, ou curva glicêmica –, não necessariamente o mesmo exame, repetido e confirmado). Exceção a essa regra é a presença de glicemia plasmática randômica > 200 mg/dℓ em paciente sintomático, que não requer confirmação ou outro teste laboratorial para definir o diagnóstico de diabetes melito.

O TTGO é o teste que tem maior variabilidade e menor reprodutibilidade, com variação de até 15% no mesmo indivíduo. A hemoglobina glicada, por sua vez, é o exame mais reprodutível entre todos estes (< 2% de variação). O diagnóstico utilizando os valores de HbA1C foi acrescentado em 2010 pela American Diabetes Association (ADA), sendo os valores definidos pelo risco de retinopatia. Esse critério, entretanto ainda não foi aceito pela SBD.

Quadros intermediários de alteração na glicemia

Existe um grupo de indivíduos que apresentam níveis alterados de glicemia nos exames laboratoriais, porém essas alterações não são suficientes para o diagnóstico de diabetes melito. Esses indivíduos apresentam um quadro intermediário, muitas vezes chamado de pré-diabetes, uma vez que possuem risco maior de evolução para o diabetes melito e suas complicações. Esses grupos incluem:

- Glicemia de jejum alterada (GJA): glicemia de jejum entre 100 e 125 mg/dℓ
- Intolerância aos carboidratos: glicemia 2 h após o TTGO com 75 g de glicose entre 140 e 200 mg/dℓ
- HbA1C alterada: HbA1C entre 5,7 e 6,4%.

Quadro clínico do diabetes melito

O diabetes melito, na grande maioria dos pacientes, tem um quadro clínico assintomático, sendo, portanto, uma doença muitas vezes subdiagnosticada. Estima-se que 50% dos portadores de diabetes não tenha ainda o diagnóstico da doença.

Pacientes com hiperglicemia muito descontrolada podem cursar com glicosúria (a urina pode aparecer com odor adocicado) e diurese osmótica, provocando quadro de poliúria e polidipsia (como mecanismo protetor contra a desidratação). A hiperglicemia aumenta o risco de vários tipos de infecções, destacando-se as vulvovaginites e infecções urinárias.

Os pacientes insulinopênicos (diabéticos tipo 1, diabéticos por doença pancreática ou diabéticos tipo 2 em estágio avançado sem reserva pancreática) podem cursar com polifagia e perda progressiva de peso, causadas pela falta da ação anabólica da insulina.

Pacientes com diabetes há mais de 5 a 10 anos, principalmente aqueles com mau controle glicêmico ou predisposição genética maior às complicações micro e macrovasculares da doença, podem apresentar sintomatologia decorrente das complicações crônicas do diabetes, incluindo: perda de acuidade visual, dor neuropática e parestesias de membros inferiores (e menos comumente acometendo outros nervos), insensibilidade de membros inferiores, sintomas de disautonomia gastrintestinal (retardo no esvaziamento gástrico, constipação intestinal ou diarreia), geniturinária (bexiga neurogênica, infecções urinárias de repetição, disfunção erétil), cardiovascular (taquicardia de repouso, intolerância ao exercício físico, hipotensão postural, síncopes) e sudomotora (sudorese de tronco, hiperidrose gustatória, hipo-hidrose de extremidades), além de sintomatologia causada pela doença aterosclerótica (claudicação de membros inferiores, angina estável ou instável).

Rastreamento para diabetes melito tipo 2 na população

A ADA recomenda que o *screening* para diabetes melito seja realizado em qualquer pessoa com sintomatologia compatível, conforme explicitado no item anterior, ou em indivíduos assintomáticos que preencham algum dos seguintes critérios:

- Indivíduos acima de 45 anos
- Indivíduos com menos de 45 anos, desde que tenham sobrepeso – índice de massa corporal (IMC) > 25 kg/m²; pelo ADA 2015, para pacientes de origem asiática, o ponto de corte do IMC passa a ser 23 kg/m² – associado a, pelo menos, um dos seguintes fatores de risco:
    - Sedentarismo
    - História familiar de diabetes melito em parentes de primeiro grau
    - Hipertensão arterial sistêmica
    - Lipoproteína de alta densidade-colesterol (HDL-c) < 35 mg/dℓ ou triglicerídios 250 mg/dℓ
    - Síndrome dos ovários policísticos (SOP)
    - Histórico de DMG ou macrossomia fetal
    - *Acantose nigricans* ou sinais clínicos de resistência à insulina
    - Etnias de risco (africanos, asiáticos, latinos, americanos, originários do Pacífico
    - Pré-diabéticos
    - Pacientes com doença cardiovascular estabelecida
    - Crianças a partir dos 10 anos de idade ou a partir da puberdade com sobrepeso e pelo menos dois dos fatores de risco citados anteriormente.

O rastreio pode ser feito com glicemia de jejum (GJ), hemoglobina glicada ou TTGO e deve ser repetido a cada 3 a 5 anos ou anualmente caso haja alguma alteração.

Sugestões de leitura

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2015. *Diabetes Care.* 2015;38(suppl 1).

Buse JB, Polonsky KS, Burant CF. Type 2 diabetes melito. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg H *Williams textbook of endocrinology.* 12.ed. Philadelphia: Saunders, 2011.

Forti A, Gusmão A, Loureiro R, Montenegro R, Vilar L. Diabetes melito – classificação e diagnóstico. In: Vilar L *Endocrinologia clínica.* 4.ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2009.

Genuth S, Alberti KG, Bennett P et al. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes melito Follow up report on the diagnosis of diabetes melito. *Diabetes Care.* 2003;26:3160-7.

McCulloch DK. Classification of diabetes melito and genetic diabetic syndromes. *UptoDate*.

Sociedade Brasileira de Diabetes. *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2013-2014*.

105

Patogênese do Diabetes Melito Tipo 2

Introdução

O diabetes melito tipo 2 é uma doença complexa, com diversas alterações metabólicas que resultam em hiperglicemia. Existe um componente genético ainda não totalmente definido, de característica poligênica, que determina tanto a sensibilidade à insulina como a massa de células beta pancreáticas do indivíduo ao longo da vida (células produtoras de insulina). Esse componente genético associado aos fatores ambientais, como alimentação, atividade física, obesidade, envelhecimento, entre outros, é responsável pelas diversas alterações metabólicas encontradas nessa doença.

Patogênese

A fisiopatologia do diabetes melito 2 é complexa e multifatorial e envolve mecanismos complementares que podem ser sumarizados por:

- Resistência periférica à ação da insulina, principalmente em tecidos muscular e adiposo e no fígado
- Defeito progressivo na secreção pancreática de insulina
- Resistência à ação e redução na secreção de incretinas gastrintestinais
- Aumento da reabsorção tubular renal de glicose.

Resistência à insulina

A resistência à insulina é geralmente o fator fisiopatológico inicial no desenvolvimento do diabetes melito tipo 2, muitas vezes com início anos antes da consolidação da doença. Funciona como fator preditor do desenvolvimento de diabetes melito.

Para melhor entendimento sobre a resistência à insulina, é importante saber como funciona o receptor de insulina. Este é um receptor de membrana do tipo

tirosinoquinase, formado por duas subunidades alfa extracelulares e duas subunidades beta intracelulares, o qual se encontra dimerizado na superfície celular. A ligação da insulina à subunidade alfa promove mudanças conformacionais intracelulares, que ativam o domínio de tirosinoquinase situado na própria subunidade beta intracelular do receptor. Uma vez ativado, esse domínio passa a fosforilar resíduos de tirosina do próprio receptor e outros resíduos de tirosina presentes em proteínas intracelulares responsivas a esse receptor, como as proteínas do substrato de receptor de insulina (IRS) do tipo IRS1, IRS2, IRS3, IRS4, GAB-1 e Shc. Tais proteínas, quan fosforiladas em tirosina, ativam uma série de reações enzimáticas intracelulares em cascata [como ativação da fosfatidilinositol-3-quinase (PIK3), das proteinoquinases ativadas por mitógenos (MAPK) e de outras enzimas], que determinarão os efeitos da insulina, como o transporte dos canais transportadores de glicose do tipo 4 (GLUT-4) para a membrana plasmática, levando à captação de glicose pela célula. Na verdade, a ação da insulina não se resume ao aumento de transporte de glicose para o intracelular, mas há diversas outras ações, como o efeito estimulador de glicogênese, proteogênese e lipogênese; aumento da reabsorção renal de sódio e de ácido úrico; estímulo à produção de óxido nítrico, promovendo vasodilatação periférica; e ação pró-mitótica, ativando as vias de proliferação celular.

Para a ação plena da insulina por meio da ligação ao seu receptor, a fosforilação dos resíduos de tirosina é essencial. Na ausência dessa adequada reação enzimática, muitas das ações da insulina não se completam e a ação hormonal é prejudicada.

Algumas combinações de polimorfismos genéticos podem favorecer o aparecimento de resistência à insulina na população, mas os principais fatores de risco para o seu aparecimento na atualidade são, aparentemente, os fatores de risco modificáveis: obesidade, alimentação hiperlipídica rica em gordura saturada e sedentarismo. Estudos mostram que a prevalência de indivíduos resistentes à insulina (não diabéticos, mas apenas resistentes à insulina) chega a quase 25% da população geral não diabética. Ou seja, é uma situação prevalente nos dias de hoje.

A gordura visceral é um tecido que produz e aumenta a concentração sérica de citocinas inflamatórias sistêmicas, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), interferon-gama (INF-gama), interleucina-1 (IL-1), IL-6, entre outras. Tais citocinas, ao se ligarem aos seus receptores celulares, ativam cascatas de enzimas intracelulares com

propriedades *serinoquinases* [p. ex., C-Jun N-terminal quinase (JNK), proteinoquinase C (PKC) e IKK-beta]. Uma vez ativadas, passa a existir a fosforilação do receptor de insulina em resíduos de serina e treonina (e não de tirosina), prejudicando a cascata de reações enzimáticas e a adequada ação do hormônio.

Além disso, as citocinas inflamatórias elevadas no indivíduo com aumento de gordura visceral resultam em meia-vida mais curta dos receptores de insulina, sendo este um mecanismo adicional para o aparecimento de resistência a esse hormônio. Após determinado período ativo, o receptor de insulina deve ser fisiologicamente internalizado e submete-se a um processo de desfosforilação, realizado por enzimas tirosinofosfatases, que o inativam. Citocinas inflamatórias, como TNF-alfa e IL-6 aumentam a atividade das enzimas tirosinofosfatases, inativando os receptores de insulina de maneira precoce. Assim, em situações em que há aumento dessas citocinas, como obesidade visceral e esteatose hepática, os receptores de insulina permanecem menos tempo ativados, diminuindo consequentemente a ação da insulina por falta de receptores.

Por fim, o tecido adiposo visceral é do tipo naturalmente muito mais resistente à insulina do que o tecido adiposo subcutâneo. As células de gordura visceral são mais ricas em receptores adrenérgicos (lembrando que a norepinefrina é um hormônio contrarregulador da insulina), além de serem mais ricas em receptores de cortisol e na enzima 11-beta-hidroxiesteroide desidrogenase (11-beta-HSD) tipo 1, que ativa localmente a cortisona em cortisol, que também é um hormônio sabidamente contrarregulador da insulina. O tecido adiposo visceral tem, portanto, alta concentração local de cortisol, o que faz com que seu metabolismo esteja sempre desviado para a lipólise. Por isso, as células de tecido adiposo visceral são menores e bastante lipolíticas. Liberam grande quantidade de ácidos graxos livres (AGL) para a circulação portal, que alcança diretamente o fígado. Sabe-se que quanto maior a quantidade de AGL que chega ao fígado, maior será sua resistência à insulina. Não apenas no fígado, mas em todos os órgãos periféricos em que houver depósito de gordura ectópica (destacado aqui especialmente o tecido muscular), haverá grande dificuldade da insulina em exercer a ativação adequada do seu receptor, uma vez que os AGL também são capazes de ativar enzimas estimuladoras das serinoquinases, como a PKC. Além disso, a quantidade de AGL circulantes é um fator pró-inflamatório, estimulador da síntese de citocinas inflamatórias pelo organismo (e já foi visto anteriormente que as

citocinas inflamatórias prejudicam, e muito, a sinalização adequada da insulina). Sabe-se que, quanto maior a quantidade de triglicerídios estocados no músculo (gordura intramiocelular), maior a resistência insulínica deste tecido. De maneira semelhante, quanto maior o grau de esteatose hepática, menor a sua capacidade de suprimir a gliconeogênese e a glicogenólise. Além disso, quanto maior a quantidade de gordura visceral, menor será a produção de citocinas protetoras do ponto de vista metabólico, como a adiponectina.

Fatores que influenciam a sensibilidade à insulina

Idade. Idosos dispõem de maior proporção de adiposidade visceral, mais proteínas inflamatórias circulantes e maior acúmulo celular de triglicerídios.

Etnia. Latinos, ameríndios e negros têm risco aumentado frente à população branca nos EUA. No entanto, há grande variação na ocorrência de diabetes melito tipo 2 dentro da mesma etnia, demonstrando a importância da herança genética, porém ressaltando a relevância das condições ambientais (hábitos de vida) no desenvolvimento da resistência à insulina.

Genética. A captação muscular de glicose está reduzida em 60% nos parentes de indivíduos com diabetes melito tipo 2, e há um aumento de 80% na gordura intramuscular nessa população, mostrando reduzida capacidade de oxidação de glicose e de AGL nesses indivíduos. Consequentemente, parentes em primeiro grau das pessoas com diabetes melito tipo 2 podem apresentar resistência à insulina, mesmo sem obesidade ou outros fatores de risco evidentes.

Excesso de ingestão calórica, de gorduras e carboidratos. O excesso de nutrientes é inicialmente estocado na forma de triglicerídios nos adipócitos. Se a capacidade de estoque é excedida, os triglicerídios adicionais são desviados para tecidos não adiposos, como os do fígado, dos músculos e das células vasculares, produzindo um estado inflamatório sistêmico e consequente resistência à insulina.

Obesidade. Nesta, há adipócitos muito ricos em triglicerídios, que produzem leptina, IL-6, IL-8, TNF-alfa, fatores de crescimento e citocinas inflamatórias, criando um ambiente inflamatório sistêmico favorável à resistência à insulina.

Quantidade de gordura visceral. Tem associação direta com a disfunção metabólica global – resistência à insulina, glicemia de jejum alterada, hiperinsulinemia,

aumento de triglicerídios, redução do colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c) e aumento de AGL. Os adipócitos viscerais são mais lipolíticos, tamponando menos os AGL da circulação e, consequentemente, aumentando os AGL circulantes e possibilitando a chegada de maior quantidade destes ao fígado, além de também secretarem grande quantidade de adipocinas inflamatórias, como TNF-alfa, visfatina e resistina, responsáveis por piorar a resistência à insulina.

Atividade física. Induz a maior capacidade de oxidação dos AGL pelos músculos, consequentemente reduzindo a concentração de AGL e a inflamação sistêmica. Além disso, o exercício físico aumenta o transporte de GLUT para a membrana plasmática das células musculares, independentemente da ação da insulina, melhorando a glicemia de forma insulinoindependente.

Medicações. Diversas medicações influenciam diretamente os fatores metabólicos. Exemplos importantes são: corticoides, que aumentam adiposidade visceral, lipólise e produção de AGL, tendo ação direta na resistência à insulina; antirretrovirais usados no tratamento do vírus da imunodeficiência humana (HIV), uma vez que estes promovem redução em número e tamanho de mitocôndrias, diminuindo a capacidade oxidativa celular, provocando acúmulo de gordura intramuscular e dentro de outros tecidos e lipotoxicidade; e imunossupressores, principalmente o tacrolimo, que aumentam muito a chance de desenvolvimento de hiperglicemia em situação de pós-transplante.

Ativação do sistema imune. Quadros infecciosos causam liberação de cortisol, epinefrina e outros hormônios contrarreguladores, aumentando a resistência periférica à insulina e reduzindo a secreção pancreática, podendo piorar o nível glicêmico.

Hormônio do crescimento (GH). Atua como contrarregulador, aumentando a resistência à insulina.

Prolactina e hormônio lactogênio placentário (HPL). Também são hormônios contrarreguladores da insulina.

Restrição de sono. A redução na quantidade e qualidade do sono provoca maior concentração de grelina, diminuição de leptina e aumento de apetite, com consequente aumento de peso e suas consequências.

Comorbidades. Diversas condições clínicas podem alterar a ação da insulina. A infecção pelo vírus HIV gera quadro de lipodistrofia, além da ativação da enzima 11-beta-HSD tipo 1 na periferia, causando elevação do cortisol local nos tecidos e

amplificando ainda mais a resistência à insulina.

Métodos de avaliação da resistência à insulina

Clamp euglicêmico hiperinsulinêmico

Na tentativa de se mensurar e quantificar a resistência insulínica *in vivo*, diversas técnicas já foram experimentadas e testadas. O teste padrão-ouro para a avaliação da resistência insulínica *in vivo* chama-se *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico. Trata-se de um teste no qual o indivíduo recebe uma infusão contínua de insulina intravenosa para manter uma hiperinsulinemia fixa em determinado valor preestabelecido, geralmente algo em torno de 100 microunidades internacionais (mcUI) por mℓ. Com este valor de insulinemia, ocorre supressão na gliconeogênese hepática, de modo que o indivíduo deixa de liberar glicose para a corrente sanguínea. Para que não ocorra uma hipoglicemia, o indivíduo passa a receber, ao mesmo tempo, em outro acesso venoso, uma infusão contínua de glicose, suficiente para manter a normoglicemia (p. ex., em torno de 80 a 90 mg/dℓ). Deixa-se o indivíduo em um estado de equilíbrio normoglicêmico e hiperinsulinêmico durante aproximadamente 2 h. A taxa de glicose infundida nesse período reflete aquela que foi captada perifericamente pelos tecidos de maneira insulinodependente, de modo a refletir diretamente a sensibilidade à insulina. Quanto mais sensível à insulina for o indivíduo, maior deverá ser a taxa de infusão de glicose, a fim de evitar hipoglicemia. Quanto mais resistente o indivíduo, menor será a captação periférica de glicose e, portanto, também menor será a taxa de infusão de glicose periférica. Estudos sugerem que indivíduos que requerem menos de 150 mg/m^2/min de glicose exógena para manter a normoglicemia diante de insulinemia de 100 mcUI/mℓ são resistentes à insulina (20 a 25% da população normal não diabética). Para que o método seja ainda mais acurado, o ideal é que se some à taxa de infusão de glicose o valor de glicose perdido na urina, que pode acontecer em indivíduos diabéticos, e o valor de glicose residual produzida pelo fígado, que pode ser calculada utilizando-se infusão de glicose marcada com trício. Apesar de ser um método bastante acurado e fidedigno, a realização do *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico é um teste demorado, que demanda muito esforço e tempo, não é prático e, por isso, atualmente quase não é utilizado em ambiente clínico.

Insulinemia de jejum

A insulinemia de jejum é um método prático e fácil para estimar a resistência periférica à insulina, tendo correlação positiva com os achados do *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico. No entanto, tem suas falhas, pois pode cursar com falso-positivos em situações em que houver cruzamento laboratorial entre a dosagem de insulina e de pró-insulina (o que pode acontecer, às vezes), e também com falso-negativos em situações em que o paciente já for diabético e, portanto, já apresenta falha na secreção pancreática de insulina. Nessa situação, a insulinemia de jejum pode não estar tão elevada, não por falta de resistência periférica, mas pela incapacidade secretória pancreática. Dessa maneira, uma insulinemia de jejum alta com glicemia de jejum normal certamente indica presença de resistência à insulina. No entanto, a insulinemia de jejum normal ou baixa, em vigência de hiperglicemia, provavelmente reflete certo grau de falência de célula beta.

Apesar de a maioria dos laboratórios determinar um valor de referência de insulina de jejum de até 29 mcUI/mℓ, na prática valores bem menores do que estes já podem estar presentes em indivíduos resistentes à insulina, principalmente dependendo do nível sérico da glicemia. Por isso, foram desenvolvidos índices que levam em consideração tanto a glicemia quanto a insulinemia de jejum, para determinar o risco de resistência à insulina presente no indivíduo. Na prática, dependendo do valor da glicemia de jejum, valores de insulina de jejum acima de 15 mcUI/mℓ já podem ser relativamente altos e indicar certo grau de resistência insulínica.

Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance

O índice HOMA-IR é um modelo matemático desenvolvido para tentar predizer a sensibilidade à insulina do indivíduo, baseando-se apenas na medida da glicemia e na insulina de jejum. Para tanto, faz-se o seguinte cálculo:

$$\text{HOMA-IR} = \text{glicose (mmol/}\ell) \times \text{insulina basal (mcUI/m}\ell)/22$$

- Valor de referência: < 2,7
- Para transformação de glicose de mg/dℓ para mmol/ℓ: divida por 18 o valor da glicemia
- Relaciona-se principalmente a resistência hepática à insulina, uma vez que avalia a glicemia e a insulinemia de jejum, e não à do período pós-prandial. Não avalia tão bem a resistência em tecidos adiposo e muscular.

Está descrito a seguir um exemplo de indivíduo com glicemia de 90 mg/dℓ e insulinemia de 15 mcUI/mℓ:

HOMA-IR = 90 (dividido por 18 para transformar em mmol/ℓ) × 15/22 = 3,4

Portanto, veja que este indivíduo, mesmo tendo um valor de insulinemia de jejum de 15 mcUI/mℓ e, portanto, um valor dentro da "normalidade" para a maioria dos laboratórios, já tem um índice HOMA bem elevado, de 3,4, mostrando que realmente, muitas vezes, uma insulinemia de 15 mcUI/mℓ pode já ser um valor elevado para aquele indivíduo, a depender do seu valor de glicemia.

Homeostatic Model Assesment Beta

O HOMA Beta é um índice que tenta predizer a capacidade secretória das células beta. Ou seja, quanto maior, indica que as células beta estão ainda muito secretantes. Índices de HOMA Beta baixos indicam falência das células beta. Portanto, é diretamente proporcional ao nível sérico de insulina e indiretamente proporcional ao nível sérico da glicemia:

HOMA Beta = insulina (mcUI/mℓ)/(glicemia em mmol/ℓ – 3,5)

- Lembre-se de dividir a glicemia por 18 para converter para mmol/ℓ
- Valor de referência: 150 a 380
- Avalia a capacidade secretória de insulina pela célula beta.

Quicki – Quantitative Insulin Sensivity Check Index

Assim como o HOMA, este é mais um método calculado que utiliza também a glicemia e a insulina de jejum que, "jogadas" em uma fórmula, resultam em um valor que vai sugerir se o paciente tem ou não resistência insulínica.

- Quicki = 1/(log da insulina + log da glicemia)
- Valor de referência: > 0,34 (abaixo desse valor, indica resistência à insulina).

Curva glicoinsulinêmica após sobrecarga com 75 g de glicose

Ainda não foram determinados valores de referência de insulina na curva glicêmica com dosagem simultânea de insulina. No entanto, estudos realizados pelo autor Gerald Reaven têm demonstrado que até 25% da população não diabética é resistente à

insulina pela técnica de *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico (padrão-ouro para o diagnóstico de resistência à insulina). Quando realizou teste de tolerância de glicose oral (TTGO) com dosagem simultânea de glicemia e insulina em população não diabética, esse mesmo autor percebeu que apesar dos valores de glicemia serem semelhantes entre todos os indivíduos (afinal, eram sabidamente não diabéticos), os valores de insulina eram muito variáveis, e na maior parte desses indivíduos não ultrapassavam cerca de 60 mcUI/mℓ, mas naqueles com insulinorresistência havia picos bem mais altos de insulina na curva. Outros autores fizeram estudos semelhantes, mas encontraram valores de corte um pouco mais altos.

Dessa maneira, até o momento ainda não há um ponto de corte dos valores de insulina na curva de TTGO, mas sabe-se que valores mais altos, como > 150 µg/UI, são invariavelmente elevados e geralmente determinam a presença de resistência insulínica com maior sensibilidade do que quando comparado à dosagem apenas da insulinemia de jejum. Quanto maior a área sob a curva das dosagens de insulina, maior a resistência à insulina do indivíduo.

É preciso lembrar que a insulinemia de jejum é um método de aferição principalmente da resistência hepática à insulina, já que mede a taxa de insulinemia necessária para suprimir a gliconeogênese e a glicogenólise hepáticas no período de jejum, visando manter uma glicemia de jejum < 100 mg/dℓ. Já a curva glicoinsulinêmica mede também a resistência dos tecidos periféricos à insulina, uma vez que mede a insulinemia necessária para que os tecidos muscular e adiposo e outros tecidos periféricos possam captar a glicose sanguínea de maneira suficiente, a fim de evitar picos hiperglicêmicos no período pós-prandial.

Como crítica a esse teste, deve-se lembrar que o TTGO é um teste pouco reprodutível, podendo variar de 20 a 30% quando repetido no mesmo indivíduo sob as mesmas condições.

Teste com sobrecarga de glicose intravenosa

É um teste de pouca praticidade. No início o paciente faz um jejum de 10 a 12 h. É feita uma coleta de sangue basal para dosagem de glicemia e insulina, em seguida administra-se uma infusão de glicose 300 mg/kg de peso de glicose 50% em *bolus* de 1 min. Então, procede-se a uma série de coletas de sangue nos próximos 240 min (tradicionalmente, as coletas são feitas nos tempos 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 14, 19, 22, 24,

27, 30, 40, 50, 70, 120, 150, 180, 210 e 240 min). Em um programa de computador, são introduzidas todas as medidas de glicemia e insulina, podendo-se obter um índice de sensibilidade à insulina, dependendo do quanto a glicemia pode baixar para cada variação de insulina durante o teste.

Como inconvenientes do teste, além da grande quantidade de dosagens séricas, ele não consegue predizer o índice de resistência em indivíduos diabéticos tipo 1 e nem em diabéticos tipo 2 com déficit grave na capacidade secretória de célula beta.

Teste de tolerância à insulina

Realiza-se um *bolus* de 0,1 UI/kg de insulina intravenosa e avalia-se a taxa de queda da glicemia nos próximos 15 min. Esta queda é avaliada em porcentagem de queda por minuto. Quanto maior a queda, maior a sensibilidade à insulina.

É um teste com alta correlação clínica com o *clamp* euglicêmico e hiperinsulinêmico, mas tem o inconveniente de risco de hipoglicemia durante sua realização, sendo necessária a presença de um de médico durante o procedimento.

Teste de supressão de insulina

O teste de supressão de insulina é tradicionalmente utilizado com injeção contínua de epinefrina, visando obter seu efeito inibitório sobre a secreção pancreática de insulina, associado à administração de propranolol, com o objetivo de inibir o efeito da epinefrina sobre o estímulo à gliconeogênese hepática. Versões mais modernas desse teste utilizam somatostatina em vez da combinação de epinefrina com propranolol, para evitar os efeitos cardiovasculares deletérios da epinefrina.

Durante esse teste, administra-se ao mesmo tempo uma infusão contínua de epinefrina, propranolol, insulina e glicose. O racional é que a administração de epinefrina com propranolol impeça que o pâncreas produza insulina e que o fígado produza glicose. Assim, todo o açúcar e insulina medidos seriam os próprios injetados. A infusão de insulina é feita de maneira a se atingir um *steady state* de hiperinsulinemia em um valor fixo estável de equilíbrio previamente estabelecido. A glicose também é infundida em velocidade fixa durante o estado de equilíbrio da insulinemia. Depois de 120 min de infusão quádrupla, passa-se a dosar a glicemia e a insulina a cada 5 a 10 min. Assim, quanto maior a concentração da glicose durante o estado de equilíbrio de hiperinsulinemia, mais resistente à insulina será o indivíduo.

Consequências da resistência insulínica

Redução da formação de HDL-c e acúmulo de triglicerídios. A insulina atua como fator ativador da enzima lipoproteína lipase (LPL), enzima endotelial responsável pela metabolização de quilomícrons (QM) e VLDL. Consequentemente, na resistência à insulina, a ação de tal enzima é prejudicada levando ao acúmulo plasmático de lipoproteínas ricas em triglicerídios (QM e VLDL) e à redução da formação de HDL-c no plasma.

Hipertensão. A insulina estimula a vasodilatação arterial por promover maior síntese de óxido nítrico. Na resistência à sua ação, essa vasodilatação não ocorre, sendo um fator contribuinte para elevação da pressão arterial (PA) nesses indivíduos. Além disso, a hiperinsulinemia promove maior reabsorção tubular renal de sódio, deixando os pacientes levemente hipervolêmicos, e também o aumento do nível sérico de diversas substâncias com ação hipertensiva, como angiotensinogênio, homocisteína, fibrinogênio, inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1), entre outras.

Hiperuricemia. A hiperinsulinemia compensatória do paciente resistente à insulina reduz o *clearance* renal de ácido úrico, que pode se elevar nesses pacientes, sendo um fator de risco adicional de hipertensão e de risco cardiovascular.

Aumento do risco cardiovascular. A resistência à insulina está muito associada a um bem documentado aumento de risco cardiovascular. Em parte explica-se esta relação em vista do tipo de dislipidemia aterogênica que ocorre nesses indivíduos: hipertrigliceridemia, HDL-c baixo, partículas de lipoproteína de baixa intensidade (LDL) pequenas e densas, que são mais aterogênicas. Para mais informações, ver o Capítulo 100 – Dislipidemia na Síndrome Metabólica e Dislipidemia Diabética. Além disso, a resistência à insulina associa-se a maior vasoconstrição, hipertensão arterial sistêmica (HAS), estado inflamatório sistêmico, estado pró-coagulante e obesidade visceral, que causa redução de adiponectina, uma proteína produzida pelos adipócitos que estimula a oxidação energética das mitocôndrias. Todos também são fatores de risco para maior incidência de doenças cardiovasculares.

Redução no transporte de glicose do plasma para dentro das células. Dependente da ação adequada da insulina. Dessa maneira, pode haver um efeito hiperglicemiante.

Hiperglucagonemia. Sem ação direta da insulina, há menos supressão da produção

pancreática de glucagon, resultando em excesso desse hormônio, o que, por sua vez, pode estimular maior glicogenólise e gliconeogênese hepática, acentuando a glicemia de jejum.

Resistência muscular. É bastante precoce e caracteriza-se pela reduzida capacidade de o músculo captar, metabolizar e estocar a glicose, reduzindo a glicólise e a glicogênese.

Redução na capacidade oxidativa mitocondrial com aumento de radicais livres. A ação da insulina é importante regulador da biogênese das mitocôndrias. Na resistência à insulina, as mitocôndrias ficam menores e menos eficientes, assim passam a ter menor capacidade oxidativa, gerando menos adenosina trifosfato (ATP) e energia, consequentemente formando mais radicais livres pelo estresse oxidativo.

Resistência no tecido adiposo. Causa menor captação de glicose e aumento da lipólise do tecido adiposo, secundária à resistência à ação inibitória da insulina sobre a ação da lipase hormônio-sensível dos adipócitos, que se tornam bem ativos e lipolíticos, liberando AGL para a circulação.

Aumento de AGL circulantes. Causam inflamação sistêmica, promovendo resistência à insulina. Majoritariamente, o excesso de AGL concentra-se no fígado, piorando a resistência à insulina hepática e a utilização hepática de glicose localmente. Entende-se que o aumento de AGL circulante sirva como fator preditor da progressão de glicemia de jejum alterada (GJA) para diabetes melito tipo 2.

Resistência à insulina hipotalâmica. Aumenta a fome e reduz mecanismos de saciedade, causando ganho de peso e, então, mais resistência periférica.

Hiperinsulinemia. Gera *down-regulation* dos próprios receptores de insulina, aumentando ainda mais a resistência à insulina, como um ciclo vicioso.

Glicotoxicidade. Hiperglicemia intracelular intensa limita a ação de algumas enzimas intracelulares e ativa a ação de outras, ocorrendo o acúmulo de alguns precursores da via glicolítica, como a glicose-6-fosfato (G6P). O excesso da G6P acaba sendo desviado para a via das hexosaminas, visando à formação de glicosaminas e outros derivados. Neste processo também são sintetizadas citocinas inflamatórias, como o fator de crescimento transformador beta (TGF-beta) e PAI-1, que somadas ao excesso de glicosaminas induzem a alteração da fosforilação do receptor de insulina e, com isso, aumentam a resistência periférica à insulina. Dessa maneira, a própria

hiperglicemia gerada por ação deficiente da insulina causa diretamente mais resistência à insulina, resultando em um ciclo vicioso, que recebe o nome de glicotoxicidade.

Medidas para reduzir a resistência à insulina

Perda de peso. A perda de 5 a 10% do peso corporal pode melhorar a oxidação energética muscular, reduzir o depósito de gordura ectópica nos órgãos, bem como a formação de radicais livres.

Atividade física. Provoca aumento do transporte de GLUT4 para a membrana celular dos músculos independentemente da ação da insulina. Também aumenta a densidade e o tamanho das mitocôndrias, melhorando a capacidade oxidativa e o aproveitamento energético dos substratos, reduzindo consequentemente os seus estoques, assim como as fibras musculares do tipo 2A, que são as mais glicolíticas, oxidando mais substratos e produzindo mais energia e menos radicais livres.

Tratamento medicamentoso básico. Metformina e glitazonas.

Secreção inadequada de insulina pelas células beta pancreáticas

A síntese de insulina ocorre na célula beta pancreática, que incialmente produz a pró-insulina, pró-hormônio que é clivado em concentrações equimolares de insulina, peptídio C e outros aminoácidos. A pró-insulina acaba sendo secretada em pequena quantidade para a circulação, tendo reduzida ação biológica, cerca de 10% da ação da insulina.

Já o peptídio C, uma fração sem ação biológica esclarecida, pois ainda não se detectou nenhuma ação do peptídio C diretamente no metabolismo dos carboidratos, é totalmente liberado para circulação periférica, sendo eliminado por via renal exclusiva. Este se encontra em proporção suficiente para ser dosado na circulação e serve como marcador indireto da síntese de insulina. Tem boa aplicabilidade prática, dado que sua meia-vida é de 30 min, enquanto a meia-vida da insulina é de apenas 4 min.

Por fim, de toda insulina secretada, apenas 40% chegam à circulação periférica, e os outros 60% sintetizados e secretados pelo pâncreas em última instância são retidos pelo fígado na circulação porta e não têm atuação efetiva periférica.

Mecanismo de secreção pancreática de insulina

A glicose entra na célula beta pancreática através dos canais transportadores de glicose do tipo 2 (GLUT2). Ao entrar na célula, a glicose é fosforilada pela enzima glucoquinase, produzindo glicose-6-fosfato (G6P), sendo esta a principal via limitante da glicólise. A G6P continua na via glicolítica, em todas suas etapas bioquímicas, e no final produzindo energia na forma de ATP.

O ATP, uma vez formado, promove o fechamento de canais de potássio (K) dependentes de ATP. Esses canais são conhecidos como SUR1/Kir6.2, assim denominados por serem formados por uma porção extracelular (SUR, onde se ligam medicações como as sulfonilureias e as glinidas) e uma porção transmembrana (Kir 6.1 e 6.2, por onde passa o K do extra para o intracelular). Este canal se fecha na presença de ATP (ou quando ativado pela ligação de medicações), despolarizando a célula beta pancreática, o que provoca a abertura dos canais de cálcio da superfície celular. O influxo de cálcio promove exocitose dos grânulos de insulina pré-formados (efeito agudo), além de estimular maior síntese de insulina pelas células beta pancreáticas (efeito crônico).

Dinâmica da secreção insulínica

Cerca de 50% da insulina secretada durante o dia ocorre de forma contínua (basal), enquanto os outros 50% ocorrem sob a forma de picos pós-alimentares.

Após uma refeição, a secreção insulínica ocorre em duas fases. A primeira, também conhecida como fase rápida, tem um pico maior de concentração hormonal e menor duração. Ocorre um aumento de cerca de 5 vezes na produção de insulina, quando comparada ao nível basal, com maior pico após 1 h da ingestão alimentar. Entende-se que essa fase seja o resultado da liberação de grânulos pré-formados de insulina.

A segunda fase constitui-se em uma secreção menor comparativamente, porém de duração mais prolongada. É reflexo da produção e secreção de insulina recém-formada. Após aproximadamente 4 h, a insulinemia volta ao seu nível basal.

Assim, sabe-se que o maior estímulo à secreção insulínica é a própria glicose, normalmente ingerida na forma de carboidratos. Vale ressaltar que aminoácidos, principalmente os essenciais como leucina, arginina e lisina, e lipídios também podem estimular a produção de insulina, mas em menor proporção.

A secreção insulínica depende também de outros fatores diferentes da alimentação.

Há uma variação de acordo com o período do dia, com maior pico de produção pela manhã, após o café da manhã, independentemente da ingestão de carboidratos nessa refeição, refletindo maior resistência periférica à insulina no período da manhã ou talvez menor sensibilidade à variabilidade glicêmica das células beta no período da tarde e noite.

Os estímulos parassimpáticos e vagal também estimulam a síntese e secreção de insulina. Os estímulos simpáticos e adrenérgicos são capazes de inibir esse processo e aumentar a resistência periférica.

Secreção inadequada de insulinano diabetes melito tipo 2

Nos pacientes portadores de diabetes melito tipo 2, essa dinâmica está alterada. Inicialmente há perda da secreção de primeira fase, com defeito na liberação dos grânulos pré-formados e, evolutivamente, passa a ocorrer perda da secreção de segunda fase. Como reflexo, há inicialmente grande incremento de glicemia pós-prandial, manifestada como intolerância à glicose no TTGO, e somente depois há alteração da glicemia nos outros horários, como nos pré-prandiais.

Portanto, pacientes diabéticos passam a secretar maior proporção de insulina durante o estado basal, e menor proporção no estado pós-prandial, já que perdem essa secreção de primeira fase. Parentes em primeiro grau de pacientes com diabetes melito tipo 2, mesmo antes de terem qualquer manifestação clínica, já podem apresentar perda relativa da capacidade de secreção de insulina de primeira fase, prevendo-se predisposição para desenvolvimento de diabetes melito tipo 2 futuramente.

Pacientes sujeitos a alterações que determinem resistência à insulina, como obesidade, geralmente mostram aumento relativo na massa de células beta, para compensar a resistência periférica com maior secreção de insulina. Mecanismo aparentemente efetivo em um primeiro momento.

Porém, a exposição prolongada de células beta aos AGL leva à disfunção no mecanismo de sensibilidade dessas células à glicose, o que, a longo prazo, provoca secreção inadequada de insulina, inibindo o mecanismo de compensação pancreática à resistência à insulina sistêmica, levando à alteração da glicemia de jejum e finalmente ao diabetes melito 2.

Resistência à ação e redução na secreção de incretinas gastrintestinais

As incretinas são hormônios produzidos no intestino, principalmente no íleo distal, diante da chegada local de alimentos. Como principais exemplos de incretinas, há peptídio semelhante ao glucagon 1 (GLP-1), peptídio semelhante ao glucagon 2 (GLP-2) e polipeptídio inibitório gástrico (GIP).

Após sua liberação na corrente sanguínea, estes hormônios ligam-se ao receptor na célula betapancreática, promovendo a formação de adenosina monofosfato cíclico (AMPc) intracelular. Na presença de AMP cíclico e do ATP, formado pela via glicolítica, ativada quando há glicose circulante, ocorre síntese de insulina e liberação dos grânulos pré-formados, descrita anteriormente. Ou seja, hormônios incretínicos são incapazes, isoladamente, de aumentar a secreção pancreática de insulina, pois esta ação é dependente da presença de ATP no meio intracelular, que se forma quando há glicose no meio. Assim sendo, as incretinas são elementos colaboradores da secreção de insulina na vigência de hiperglicemia.

Em pacientes portadores de diabetes melito tipo 2 ou portadores de outras condições que aumentam a resistência à insulina, a produção e a liberação de incretinas pelas células do íleo distal estão reduzidas, eliminando, portanto, esse mecanismo complementar de secreção insulínica, o que contribui para a patogênese do diabetes melito tipo 2.

Aumento na reabsorção tubular renal de glicose

Por fim, um último mecanismo fisiopatológico descrito é o aumento da reabsorção tubular de glicose pelos rins. No rim, a glicose filtrada é reabsorvida através de canais de alta afinidade chamados de cotransportador sódio-glicose (SGLT), sendo 90% da glicose filtrada reabsorvida através do SGLT tipo 2 e os remanescentes 10% através do SGLT tipo 1. Percebe-se, portanto, que o rim também é um órgão importante na regulação periférica da glicemia sistêmica.

Nos pacientes portadores de diabetes melito 2, parece haver uma resposta adaptativa desse sistema de reabsorção renal de glicose após hiperglicemia mantida a longo prazo. Neste caso, passa a existir maior ação dos canais transportadores, especificamente o SGLT-2, promovendo maior reabsorção da glicose filtrada pelos rins, e consequentemente elevando a glicemia sistêmica. Recentemente, esse mecanismo

passou a ser alvo de medicações específicas para o controle glicêmico, discutidas no Capítulo 116.

Considerações finais

O diabetes melito tipo 2 é uma doença complexa, relacionada com a predisposição genética, aliada a fatores ambientais, que resultam em resistência à insulina (e suas consequências) e perda da função de células beta.

Em 2008, DeFronzo resumiu os vários elementos da fisiopatologia do diabetes melito 2 em um conjunto de alterações metabólicas que se tornou conhecido como octeto ominoso. Na verdade, os oito elementos do octeto nada mais são do que as consequências da resistência à insulina no fígado, nos tecidos musculares, adiposos, cerebral e no próprio pâncreas, associada à deficiência pancreática de secreção da insulina, à deficiência gastrintestinal na secreção das incretinas e à deficiência renal na eliminação tubular de glicose.

Os elementos do octeto são:

- Aumento da produção hepática de glicose: consequência da resistência à insulina no fígado
- Redução da captação muscular de glicose: consequência da resistência à insulina no músculo
- Aumento da lipólise: consequência da resistência à insulina no tecido adiposo
- Disfunção hipotalâmica nas vias de regulação da fome e do apetite, desviando o estímulo para as vias orexigênicas, favorecendo o ganho de peso e, desse modo, piorando todo o processo de resistência à insulina: consequência da resistência à insulina no hipotálamo
- Aumento da secreção pancreática de glucagon: consequência da resistência à insulin pancreática
- Deficiência na secreção pancreática de insulina
- Redução da secreção de incretinas gastrintestinais
- Aumento da reabsorção renal de glicose.

Assim, entendendo um pouco melhor a fisiopatologia do aparecimento do diabetes, torna-se mais fácil entender e prescrever um tipo de tratamento melhor e mais adequado

para o paciente.

Sugestões de leitura

Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes*Nature.* 2010;464(1293).

Buse JB, Polonsky KS, Burant CF. Type 2 diabetes mellitus. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenbe HM. *Williams textbook of endocrinology.* 12.ed. Philadelphia: Saunders, 2011.

DeFronzo, Ralph A. From de triunvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes.* 2009;58.

Geloneze B, Tambascia MA. Avaliação laboratorial e diagnóstico da resistência insulínica. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;50(2).

Hawkinsm M, Rossetti L. Resistência à insulina e seu papel na patogênese do diabetes tipo 2. In: Kahn R, Weir GC King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. *Joslin – Diabetes mellitus.* 14.ed. Porto Alegre: Artmed, 2009.

Hollenbeck C, Reaven GM: Variations in insulin-stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 64:1169-73, 1987.

Mantzoros C. Insulin resistance: Definition and Clinical Spectrum. *UptoDate.*

Reaven GM. Role of insuline resistence in human disease. *Diabetes.* 1988;37.

Tritos NA, Mantzoros CS. Clinical review 97: Syndromes of severe insulin resistance*J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(3025).

Wajchenberg BL, Santomauro ATMG, Nery M, Santos RF, Silva MELR; Ursich MJM *et al.* Resistência à insulina: métodos diagnósticos e fatores que influenciam a ação da insulina. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 1999;43(2).

106

Genética do Diabetes Monogênico

Introdução

A maioria dos casos de diabetes melito é desencadeada pela combinação de fatores genéticos de herança poligênica com fatores ambientais. Vários genes relacionados com maior resistência à insulina ou redução da reserva pancreática já foram descritos, sendo a combinação destes a causadora da suscetibilidade genética nos pacientes com diabetes melito tipo 2.

No entanto, existem determinados subtipos de diabetes melito que estão relacionados com genes específicos que, por si sós, acarretam mudança na metabolização glicêmica desses indivíduos, sendo conhecidos como diabetes monogênicos. As formas monogênicas de diabetes melito são:

- Defeitos genéticos na ação da insulina:
  - Mutações no receptor de insulina: resistência à insulina tipo A, síndrome de Rabson-Mendenhall, síndrome de Danohue (ou leprechaunismo)
  - DM lipoatrófico
- Defeitos na função de células betapancreáticas:
  - Diabetes da maturidade com início no jovem (MODY)
  - Diabetes melito neonatal
  - Diabetes melito mitocondrial.

Mutação no receptor de insulina

Já foram descritos mais de 70 tipos de mutações possíveis no receptor de insulina, levando ao seu mau funcionamento e, consequentemente, a graves quadros de resistência à insulina. De maneira geral, essas mutações originam quadro clínico de

variado espectro:

- Resistência à insulina do tipo A:
  - Quadro clínico: resistência à insulina, *acantose nigricans* e hiperandrogenismo, na ausência de obesidade e de lipoatrofia
  - É o espectro clínico mais leve entre aqueles causados por mutações no receptor insulina
- Síndrome de Rabson-Mendenhall:
  - Quadro clínico: baixa estatura, abdome protuberante, anormalidades em dentes e unhas e hiperplasia de pineal, além de sinais de resistência à insulina
  - Espectro clínico de gravidade intermediária
- Leprechaunismo ou síndrome de Danohue:
  - Quadro clínico: restrição de crescimento intrauterino, hipoglicemia neonatal, múltiplas malformações, baixa expectativa de vida (morte ao redor de 2 anos de idade)
  - Espectro clínico mais grave, com mortalidade precoce.

Diabetes melito lipoatrófico

As lipoatrofias ou lipodistrofias são distúrbios raros, com prevalência de 1:1.000.000 de pessoas, caracterizadas pela perda e/ou diminuição, generalizada ou parcial, do tecido adiposo. Podem ter causas genéticas (diabetes melito lipoatrófico, entre outras) ou adquiridas [p. ex., lipoatrofia relacionada com o vírus da imunodeficiência humana (HIV)].

Na ausência de tecido adiposo, não há local para depósito dos ácidos graxos livres (AGL) provenientes da alimentação, pois o tecido adiposo tem como uma das suas funções ser um órgão "tamponador" dos AGL. Dessa maneira, AGL circulantes depositam-se em outros órgãos, como o fígado, induzindo esteatose hepática e resistência hepática à insulina, os músculos e em outros tecidos, levando a um estado de lipotoxicidade.

O resultado final é um quadro semelhante à resistência à insulina por outras etiologias, com quadro inflamatório sistêmico (aumento de citocinas inflamatórias), aterosclerose acelerada, aumento de risco cardiovascular e outras manifestações da

resistência à insulina. Geralmente, os pacientes com lipoatrofia têm diabetes melito de difícil controle, hipertrigliceridemia grave, muitas vezes acompanhada de complicações como pancreatite, hiperuricemia, esteatose hepática (com possível evolução para cirrose) e síndrome dos ovários policísticos (SOP). De maneira geral quanto mais grave for a lipodistrofia, mais intensa será a síndrome metabólica e suas consequências. Os principais casos de lipoatrofias congênitas são:

- Síndrome de Dunnigan:
  - Forma congênita parcial de lipodistrofia, de herança autossômica dominante. Quatro genes já foram relacionados com a síndrome de Dunnigan, sendo a mutação no *LMNA* (gene encontrado no cromossomo 1q21-22, que codifica a laminina) a mais comum
  - Quadro clínico: pode iniciar-se apenas na juventude ou idade adulta, uma vez qu a mutação herdada ocasiona apoptose precoce do tecido adiposo do glúteo e dos membros, com consequente acúmulo de gordura nas regiões não acometidas (região cervical, submentoniana e supraclavicular). A gordura em tronco é variável. Fenotipicamente, trata-se de um indivíduo com membros superiores e inferiores afinados, face arredondada, semelhante à fácies cushingoide (com queixo duplo e giba), devido ao acúmulo de gordura nessa região
  - Achados laboratoriais: hipertrigliceridemia, baixa concentração de lipoproteína de alta densidade-colesterol (HDL-c), esteatose hepática, depósito ectópico de gordura, *acantose nigricans*, síndrome dos ovários policísticos (SOP), hiperandrogenismo, hirsutismo e outros sinais de resistência à insulina. Normalmente apresenta diabetes melito com alta necessidade de insulina para controle glicêmico
- Síndrome de Berardinelli-Seip:
  - Forma congênita generalizada de lipoatrofia, com herança autossômica recessiva Existem dois genes principais descritos na síndrome de Berardinelli-Seip:
    - Gene *AGPAT 2* (cromossomo 9q34): codifica a enzima AGPAT2 (1-acilglicerol-2-fosfatase-O-acetiltransferase), responsável pela produção de triglicerídios e fosfolipídios
    - Gene *BSCL 2* (cromossomo 11q13): codifica a seipina, proteína que particip da diferenciação dos adipócitos e formação de partículas de gordura. É a

forma mais grave de lipoatrofia generalizada, caracterizada por falta de tecido gorduroso metabólico, mecânico e em medula espinal, além de maior prevalência de retardamento mental e cardiomiopatia hipertrófica

- Quadro clínico: o indivíduo nasce sem nenhum tecido adiposo metabolicamente ativo (subcutâneo ou visceral), tendo apenas o tecido adiposo mecânico (articular, em região palmar, plantar e perineal). Dada a ausência total de tecido adiposo, não há local para depósito de triglicerídios, ocasionando quadro de hipertrigliceridemia grave, muitas vezes com xantomas eruptivos e complicações graves, como pancreatite, hepatomegalia e cirrose (secundária a esteato-hepatite). Estes pacientes também desenvolvem aumento da gordura intramiocelular, RI grave e diabetes melito com necessidade de doses crescentes de insulina. A hiperinsulinemia pode ser tão pronunciada que passa a estimular receptores de fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1), que são semelhantes ao receptor de insulina, levando ao crescimento de extremidades similar ao quadro de acromegalia.

A hiperinsulinemia intensa pode estimular a produção androgênica pelos ovários, gerando quadro clínico de SOP, hiperandrogenemia, hirsutismo e clitoromegalia.

MODY

Também conhecido como defeito monogênico da função de células beta, engloba um conjunto de subtipos de diabetes originados por diferentes mutações, sempre de herança *autossômica dominante*, que se iniciam geralmente na adolescência ou início da vida adulta (normalmente por volta de 25 anos). Estima-se que sejam responsáveis por 5% dos casos de diabetes.

São pacientes com antecedentes familiares importantes de diabetes melito (normalmente ao menos três gerações consecutivas da família apresentam diabetes melito). Ocasionalmente, tais pacientes podem ser os primeiros portadores de mutação na família, a chamada mutação *de novo*, que corresponde a cerca de 5% dos portadores de MODY tipo 2, 20% nos MODY tipo 3 e 30% nos MODY tipo 5.

Na maioria das vezes, são pacientes não obesos e que não possuem os critérios da síndrome metabólica (geralmente com triglicerídios e HDL-c normais), que, a depender

de sua mutação, podem apresentar apenas glicemia de jejum alterada ou intolerância à glicose, descompensando apenas em situações de estresse, como gestação, infecções, puberdade ou obesidade.

Hoje já existem mais de dez subtipos diferentes de MODY descritos, mas alguns são extremamente raros, com apenas relatos de casos. Até o momento, cerca de 12 a 20% dos pacientes têm o chamado MODY "X", situação em que o quadro clínico é compatível com o diagnóstico de MODY, porém a pesquisa genética ainda não identificou mutação responsável. Os principais tipos de MODY são descritos a seguir.

MODY 1. Originado pela mutação no gene HNF (fator nuclear do hepatócito) do tipo 4α. Este gene é responsável pela regulação da expressão do HNF1α, fator de transcrição que modula a expressão do gene da insulina na célula beta. Assim, com a mutação do regulador (HNF4α), a expressão de HNF1α fica prejudicada e passa a haver déficit na secreção pancreática de insulina, principalmente após estímulo prandial.

Seu quadro clínico inicialmente caracteriza-se por apenas hiperglicemia pós-prandial, que evolui ao longo do tempo para descontrole em jejum e eventualmente complicações classicamente descritas no diabetes melito 2, como doença cardiovascular. Este quadro clínico é muito parecido aos dos portadores de MODY 3 (descrito a seguir), exceto pelos níveis de HDL-c, que são menores. No entanto, como a mutação no HNF4α é muito menos frequente na população do que a do HNF1α (causadora do MODY 3), então pacientes com esse quadro clínico geralmente são diagnosticados como MODY 3, sendo feito o diagnóstico de MODY 1 apenas em estudo genético.

O tratamento deve ser com sulfonilureias (secretagogos de insulina) ou insulina. O uso de medicações, como metformina, não surte efeito no controle glicêmico, dado que o mecanismo não é a resistência periférica, mas sim a própria secreção ineficiente de insulina nestes casos.

MODY 2. Mutação inativadora do gene da glucoquinase, enzima essencial à glicólise, responsável pela conversão de glicose em glicose-6-fosfato (etapa limitante ao metabolismo da glicose), sendo que as mutações podem ocorrer em qualquer local do gene (não tem *hotspot* descrito), e é possível haver mais de 600 mutações diferentes no mesmo gene. Alterações da enzima reduzem a sensibilidade para secreção de insulina

via estímulo da glicose, ou seja, são necessários níveis mais elevados de glicemia para a síntese e liberação de insulina. O resultado é uma hiperglicemia leve (glicemia de jejum alterada, com valores geralmente inferiores a 130 mg/dℓ), presente desde o nascimento e não progressiva. Muitas vezes, esses indivíduos não preenchem critérios diagnósticos para diabetes melito, tendo glicemia após estímulo no teste de tolerância de glicose oral (TTGO) dentro dos limites da normalidade, com alteração apenas na glicemia de jejum. Assim, o subdiagnóstico é frequente e a estimativa de sua real prevalência na população, falha. Apesar da dificuldade em seu diagnóstico, países como França e Itália consideram o MODY 2 como o subtipo de MODY mais frequente provavelmente decorrente do rastreamento com glicemia de jejum, bem como características populacionais.

O quadro clínico caracteriza-se por paciente com quadro de glicemia de jejum alterada, não progressiva, com TTGO normal. É o tipo de MODY com evolução mai benigna de todos, não leva a complicações micro nem macrovasculares e nem a sintomatologia clínica específica.

O tratamento baseia-se geralmente em apenas orientações de dieta e modificações do estilo de vida (MEV), objetivando controle de peso. O excesso de peso poderia agravar o equilíbrio glicêmico pelo surgimento de resistência à insulina.

É importante destacar as consequências possíveis em caso de gravidez em famílias com histórico de MODY 2, compreendendo as diferentes combinações e consequências para o recém-nascido, dependendo de quem tem ou não a mutação do gene da glucoquinase na família:

- Mãe não portadora da mutação e feto com mutação (herdou do pai): o recém-nascido pequeno para a idade gestacional (PIG), uma vez que a glicemia materna manteve-se em patamares “insuficientes” para desencadear a produção de insulina fetal, de modo a impedir os efeitos anabólicos da insulina
- Mãe e feto portadores de mutação: o recém-nascido tem peso e comprimento adequados para a idade gestacional, pois a hiperglicemia materna foi suficiente para desencadear liberação insulínica pelo pâncreas fetal, promovendo desenvolvimento adequado no ambiente intrauterino
- Mãe portadora da mutação e feto não portador (não herdou o gene materno): o recém-nascido é grande para a idade gestacional (GIG), uma vez que a hiperglicemia

materna proporcionou maior liberação de insulina pelo pâncreas fetal, e essa hiperinsulinemia tem efeitos anabólicos e promove aumento de peso

- Quando o feto herda a mutação inativadora do gene da glucoquinase em heterozigose passa a ser uma criança com o quadro clínico de MODY 2. Em casos raros, em que o feto herda a mesma mutação do pai e da mãe, portanto mutação em homozigose, ele se torna incapaz de secretar qualquer quantidade de insulina, com expressão clínica de diabetes neonatal com necessidade de tratamento insulinoterápico antes dos 6 meses de vida
- No caso de mutações *ativadoras* desse mesmo gene, a produção de insulina passa a ser excessiva, gerando quadros de hipoglicemia hiperinsulinêmica, mais detalhada no Capítulo 120.

MODY 3. Causado pela mutação no gene HNF1α, um dos principais moduladores da produção e da secreção insulínica. Tem o mesmo quadro clínico do MODY 1. É o tipo de MODY mais comum no mundo.

Seu quadro clínico inicia-se geralmente na adolescência e no começo da vida adulta, com idade média de diagnóstico de 23 anos. Tem alta penetrância (cerca de 95% aos 50 anos de idade), porém com diferentes graus de hiperglicemia em indivíduos portadores da mesma mutação dentro da mesma família. Classicamente, inicia-se com alteração de glicemia pós-prandial, com progressão e agravamento ao longo da vida, levando a riscos de complicações micro e macrovasculares semelhantes às encontradas em portadores de diabetes melito 2. Apresentam glicosúria como marcador clínico, uma vez que na haploinsuficiência do gene HNF1α ocorre reduzida expressão do canal responsável pela reabsorção renal de glicose nos rins (SGLT-2). Assim, passa a haver perda renal importante de glicose

O tratamento desses pacientes baseia-se no uso de medicações indutoras de secreção de insulina, como as sulfonilureias, ou mesmo de insulina, com necessidade de aumento de doses ou adaptação de esquema terapêutico ao longo da vida para manutenção do controle adequado, já que o quadro é progressivo.

MODY 4. Secundário à mutação no gene PDX1, o qual codifica IPF1, que é um fator de transcrição da insulina. Extremamente raro. Pode apresentar deficiência também no pâncreas exócrino.

MODY 5. Resultado da mutação no HNF1β, este também é um fator de transcrição da

insulina importante. Como esse gene é expresso não só no pâncreas, mas também no fígado e nos rins, os pacientes estão sujeitos a apresentar doenças císticas nesses órgãos, além de alteração hepática, como hiperuricemia e anomalias do trato genital (útero bicorno, duplo útero, hipospadia, agenesia de canais deferentes, alteração de espermograma etc.).

MODY 6. Mutação em NeuroD1. É muito raro, com pouquíssimos casos descritos na literatura.

Diabetes melito neonatal

Doença rara, caracterizada por hiperglicemia persistente presente já no primeiro mês de vida, que dura mais de 2 semanas. Pode ser dividido em transitório ou permanente. O diabetes neonatal permanente está associado a mutações que interferem na função da célula beta, reduzindo a secreção de insulina:

- Gene *KCNJ11*: codifica a subunidade Kir6.2 dos canais de potássio da célula beta pancreática. São mutações ativadoras, que mantêm os canais abertos, hiperpolarizando a célula beta e impedindo a secreção de insulina. Essa mutação pode resultar em uma síndrome caracterizada pela associação de diabetes, atraso do desenvolvimento e epilepsia (síndrome DEND)
- Gene *ABCC8*: codifica a subunidade SUR1 dos canais de potássio das células beta pancreáticas. Pode causar tanto diabetes melito permanente como transitório.

Apesar de o tratamento inicial do diabetes melito neonatal ser feito com insulina, pacientes com mutações nos genes *KCNJ11* e *ABCC8* respondem bem ao uso de sulfonilureias. Mutações inativadoras desses canais estão relacionadas com o desenvolvimento de hipoglicemia hiperinsulinêmica congênita, melhor especificado no Capítulo 120.

Diabetes melito mitocondrial

Forma rara de diabetes melito monogênico, relacionado com mutações no ácido desoxirribonucleico (DNA) mitocondrial. Como esse DNA é composto quase exclusivamente por regiões codificadoras, qualquer mutação tem manifestação clínica.

Tem origem materna e apresenta alterações na secreção de insulina semelhante às do MODY 2, porém com manifestações progressivas e dificuldade no controle glicêmico. A anormalidade mais comumente relacionada com o diabetes melito mitocondrial promove um fenótipo de doença associado à surdez (MIDD, diabetes e surdez de herança materna). A mesma mutação (substituição de A por G na posição 3243) também está associada à síndrome de MELAS.

Outras formas de diabetes melito monogênico

Existem outras formas de DM monogênico, incluindo mutações no receptor PPAR-gama (fator de transcrição importante para uma adequada ação periférica da insulina), síndrome de Wolfram [autossômica recessiva, caracterizada por diabetes melito, diabetes insípido, atrofia óptica e surdez (DIDMOAD), relacionada com mutações no gene WSF1 ou wolframina, que codifica uma proteína de função ainda desconhecida], formas raras de lipoatrofias congênitas (displasia mandibular associada à lipoatrofia, síndrome JMP – contraturas articulares, atrofia muscular e paniculite).

Sugestões de leitura

Fajans S, Bell G, Polonsky K. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *New England Journal of Medicine.* 2001;13:971-80.

Hattersley AT. Mature onset diabetes of the young. In: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. *Joslin – Diabetes mellitus.* 14.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009.

McCulloch DK. Classification of diabetes mellitus and genetic diabetic syndromes. *UptoDate.*

Moisés RCS. Genética do diabetes melito tipo 2 e outros tipos de diabetes melito. In: Saad M, Maciel R, Mendonça B. In: *Endocrinologia.* São Paulo: Atheneu, 2007.

Simsha V, Garg A. Inherited lipodystrophies and hypertriglyceridemia. *Current Opinion in Lipidology.* 2009;20:300-8.

107

Diabetes Melito Tipo 1

Introdução

O diabetes melito tipo 1 pode ser entendido genericamente como secundário à destruição pancreática resultante de processos imunológicos, sendo mais frequente em pacientes jovens.

Classificação

- Diabetes melito tipo 1A (90% dos casos de diabetes melito tipo 1): imunomediado, autoanticorpos positivos
- Diabetes melito tipo 1B (10% dos casos de diabetes melito tipo 1): não imunomedia (fisiopatologia não conhecida), autoanticorpos negativos.

Autoanticorpos

Os autoanticorpos são marcadores da autoimunidade, mas não são os diretamente implicados na patogênese da doença, apenas marcam a autoimunidade. A destruição das ilhotas ocorre mediada pelos linfócitos T e não pelos autoanticorpos. Os autoanticorpos podem se tornar negativos ao longo dos anos, de modo que um paciente com diagnóstico de diabetes melito tipo 1 há muitos anos pode ter apresentado autoanticorpos dosáveis ao diagnóstico, mas com a negativação deles ao longo dos anos. Assim, a presença de todos os autoanticorpos negativos em paciente com diabetes melito tipo 1 de longa data não indica necessariamente que se trate de diabetes melito tipo 1B.

A especificidade desses autoanticorpos é alta, porém não é de 100%. Indivíduos hígidos podem ter pelo menos um dos autoanticorpos positivos, sem nenhum significado patológico. Por esse motivo, não há sentido em dosar autoanticorpos como parte de

triagem populacional, sua dosagem é apenas indicada para a população que já tem o diagnóstico de diabetes melito tipo 1, visando a avaliar a autoimunidade e o maior entendimento do mecanismo fisiopatológico da doença em cada caso.

Os principais autoanticorpos relacionados com o diabetes melito tipo 1 são:

- Anti-GAD (anticorpo antidescarboxilase do ácido glutâmico): é o autoanticorpo mai sensível (70 a 90% de sensibilidade) e tem excelente especificidade (99%). Pode estar presente também em algumas doenças neurológicas, como a ataxia cerebelar
- Anti-IAA (anticorpo anti-insulina): sensibilidade de 40 a 70%, especificidade de 99%. Sua mensuração não é recomendada após início do tratamento com o uso de insulina, pois podem se tornar positivos com o uso de insulina exógena. Este anticorpo costuma ser o primeiro a aparecer no diabetes melito tipo 1
- Anti-IA2 (anticorpo antitirosina fosfatase): sensibilidade de 50 a 70% e especificidade de 99%
- Anti-ZnTB (anticorpo antizinco): é muito sensível e específico, porém atualmente ainda é pouco utilizado na prática clínica
- Anti-ICA (anticorpo anti-ilhota): na verdade, é um conjunto de anticorpos contra tod os componentes da ilhota, incluindo o anti-GAD, o anti-IA2 e outros anticorpos contra pelo menos dois outros tipos de antígenos diferentes das ilhotas. Os anticorpos anti-ICA foram os primeiros a serem utilizados na prática clínica.

Histologia pancreática no diabetes melito tipo 1

Portadores de diabetes melito tipo 1 apresentam na realidade destruição seletiva das células beta das ilhotas pancreáticas, e os pacientes recém-diagnosticados apresentam um padrão de lesão heterogênea, com alguns focos com grande destruição e inflamação intercalados com focos de tecido preservado.

Ao longo do tempo, este padrão inflamatório e de destruição celular progride, sendo necessário acometimento de pelo menos 90% das células beta pancreáticas para o surgimento de manifestações clínicas de diabetes melito tipo 1. Após esse período, na avaliação histológica pancreática desses pacientes passa-se a encontrar inúmeras ilhotas pancreáticas com padrão de pseudoatrofia (com ausência de células beta visualizadas), enquanto as células alfa produtoras de glucagon e demais células não produtoras de insulina permanecem intactas.

Nas ilhotas de pacientes portadores de diabetes melito tipo 1A, constatou-se a superexpressão de antígenos leucocitários humanos (HLA) da classe I, interferona-alfa (IFN-alfa) e moléculas inflamatórias com rara expressão de antígenos HLA classe II sugerindo marcação imunológica específica dessas células.

Epidemiologia e genética do diabetes melito tipo 1

O diabetes melito tipo 1 é geralmente uma doença decorrente de múltiplos fatores, incluindo a suscetibilidade genética (há descrição de uma série de genes associados a maior risco de diabetes melito tipo 1, cada um atuando isoladamente e aumentando gradualmente o risco de desenvolvimento da doença) e sempre associado a múltiplos fatores ambientais. Trata-se, portanto, de doença poligênica na grande maioria dos casos.

Entre os diversos genes que influenciam o desenvolvimento da doença, atualmente os identificados como de maior risco para diabetes melito tipo 1 são aqueles relacionados com HLA I e II.

Antígenos leucócitos humanos

O *locus* gênico mais importante para determinação de risco de diabetes melito tipo 1 situa-se no complexo que sintetiza o complexo de histocompatibilidade principal (MHC), mais precisamente no cromossomo 6, em seu braço curto (6p21), onde se encontram os locais codificadores do HLA das classes I, II e III.

A função do HLA é a apresentação de antígenos aos linfócitos T. A presença de determinados alelos de HLA aumenta o risco de desenvolvimento de autoantígenos nas células beta, sendo os de maior risco os HLA da classe II.

O HLA II é formado por três moléculas: DR, DQ e DP. Cada molécula, por sua vez é formada por duas cadeias, e cada cadeia é codificada por um gene diferente. Cada indivíduo herda duas moléculas DR, DQ e DP, uma de cada progenitor.

As principais moléculas que, quando mutadas, determinam risco de desenvolvimento de diabetes melito 1 são a DR e a DQ.

Os subtipos conhecidos de cada molécula são:

- DR:

- DR:
    - DRA: não tem variações
    - DRB: polimórfico
- DQ:
    - DQA: polimórfico
    - DQB: polimórfico
- DP:
    - DPA: polimórfico
    - DPB: polimórfico.

A nomenclatura de cada variante polimórfica das moléculas DR, DQ e DP está descrita a seguir, com o exemplo DRB1*0405:

- DRB1: nome do *locus* gênico
- 04: especificidade sorológica
- 05: alelo específico.

Já o HLA I tem menor influência no risco para diabetes melito tipo 1. Este é formado pelos genes Mic-A e Mic-B e pelos genes HLA A, B e C. Os genes HLA A, B e C, por sua vez, são formados por uma cadeia de beta 2-microglobulina ligada a uma cadeia polimórfica.

As diferentes variantes polimórficas de HLA A, B e C são denominadas da mesma maneira que os HLA II, por exemplo, A*0101:

- A: nome do *locus* gênico
- 01: especificidade sorológica
- 01: alelo específico.

As diferentes combinações moleculares podem ser relacionadas epidemiologicamente com o risco de desenvolvimento de diabetes melito tipo 1, como mostra a Tabela 107.1.

Como as moléculas de DR, DQ, DP, A, B e C estão todas muito próximas dentro do cromossomo 6, muitas vezes elas são herdadas em bloco, chamados haplótipos. Ou seja, as combinações gênicas entre elas não são totalmente randômicas, existindo, desse modo, combinações mais prevalentes na população. Um exemplo de combinação

frequente é: haplótipo A*0101, B*0801, DRB1*0301, DQA1*0501, DQB1*0201 sendo este um haplótipo associado a alto risco de diabetes melito tipo 1, provavelmente pela presença do DRB1*0301, que por si só é uma molécula mais associada à doença.

Alguns haplótipos, por sua alta frequência, recebem nomes abreviados para se tornarem mais facilmente identificados. Por exemplo:

Tabela 107.1 Moléculas de risco para desenvolvimento de diabetes melito tipo 1.

Locus	Alto risco	Médio risco	Média proteção	Alta proteção
DRB1	0401, 0403, 0405, 0301	0801, 0404, 0101, 0901	0403, 0701, 1101	1501, 1401, 0701
DQA1	0301, 0501	0401, 0301, 0101, 0301	0301, 0201, 0501	0102, 0101, 0201
DQB1	0302 (DQ8), 0201 (DQ2)	0402, 0302, 0501, 0303	0302, 0201, 0301	0602 (DQ6), 0503, 0303

- DQA1*0501 DQB1*0201 = DQ2: alto risco de diabetes melito tipo 1
- DQA1*0301 DQB1*0302 = DQ8: alto risco de diabetes melito tipo 1
- DQA1*0102 DQB1*0602 = DQ6: protetor para diabetes melito tipo 1.

Os genótipos associados ao maior risco de desenvolvimento de diabetes melito tipo 1 são: *DR3DQ2* e *DR4DQ8*, e 90% dos pacientes portadores da doença têm algum desses genótipos.

Também se estudam genótipos "protetores", ou seja, combinações que sejam altamente prevalentes na população geral e infrequentes entre os portadores de diabetes melito tipo 1. Os principais exemplos são DRB1*1501, DQA1*0102 e DQB1*0602 estando presentes em 20% da população geral contra incidência inferior a 3% nos pacientes com diabetes melito tipo 1.

Outros genes que conferem risco de diabetes melito tipo 1

Outros genes envolvidos no risco de diabetes melito tipo 1 são: PTPN11, CTLA4 receptor de IL-2 e interferona-alfa (INF-alfa). Além disso, já foi comprovado que quanto maior o número de repetições de nucleotídios na porção 59 do gene da insulina, menor o risco de desenvolvimento de diabetes melito tipo 1.

Mutações específicas isoladas raramente podem ser causadoras de diabetes melito tipo 1, caracterizando uma espécie da doença de origem monogênica. As duas principais são descritas a seguir:

- Gene *AIRE*: este gene está envolvido na apresentação de antígenos próprios ao timo, induzindo a tolerância imunológica a estes. Com a mutação deste gene, essa tolerância é comprometida, levando ao surgimento da síndrome poliglandular autoimune do tipo 1, que se caracteriza por: candidíase mucocutânea, hipoparatireoidismo, doença de Addison, diabetes melito tipo 1, além de várias outras possíveis manifestações de autoimunidade. Esta síndrome é fruto de mutação de herança autossômica recessiva, mais presente em populações específicas, como finlandeses, nascidos na Sardenha (na Itália) e judeus iranianos
- Gene *FOXP3* (Scurty): causa a ativação de linfócitos que passam a invadir e destruir múltiplos órgãos. A mutação neste gene leva à síndrome conhecida como IPEX/XPID, caracterizada por poliendocrinopatia ligada ao cromossomo X associada à disfunção imune e diarreia. A maioria dos portadores falece no período neonatal ou na infância. Trata-se de uma herança recessiva ligada ao X.

Risco de repetição de diabetes melito tipo 1 na família

Apesar do conhecido fator genético, a epidemiologia mostra que 85% dos casos da doença são esporádicos, ou seja, sem outro familiar com doença diagnosticada. Estudos mostram que apenas 15 a 20% dos pacientes com diabetes melito tipo 1 têm história familiar positiva. Isto comprova que o risco genético é presente, como demonstrado anteriormente, porém insuficiente quando isolado na maior parte dos casos.

Estudos demonstram que o risco de diabetes melito tipo 1 na população geral americana é de 0,3%. Em filhos de mãe portadora da doença, este risco se eleva para 2%, enquanto em filhos de pai portador da doença, o risco aumenta para 4,6%, e em caso de pai e mãe portadores da doença, chega a 10%.

Em casos de irmão com diabetes melito tipo 1, o risco de um novo filho do casal

manifestar a doença é de 3,2%. Se os irmãos forem gêmeos dizigóticos, este risco sobe para 6% (porcentagem maior do que o irmão não gêmeo, refletindo eventualmente fatores ambientais em comum; p. ex., o ambiente gestacional). Já em casos de gêmeos monozigóticos, se um dos irmãos for portador da doença, o risco de o outro irmão desenvolvê-la chega a 50%.

Se outro parente, que não é de primeiro grau, for portador de diabetes melito tipo 1, o risco estimado de que um novo membro da família manifeste a doença é de 1% contra 0,3% da população geral, demonstrando o seu caráter genético.

Outro ponto importante é a idade em que o indivíduo se tornou diabético, e quanto mais precoce a manifestação da doença na família, maior o risco de um novo membro também se tornar.

Por fim, sabe-se que a maioria dos portadores de diabetes melito tipo 1 também desenvolve outras doenças autoimunes, como tireoidopatias, doença celíaca, anemia perniciosa, doença de Addison e vitiligo, que também têm herança autoimune e influências genéticas, sendo necessário o rastreio dessas condições nesses indivíduos.

Fatores de risco ambientais no diabetes melito tipo 1

Cerca de 40% da população geral é portadora de alelos HLA descritos como de risco para diabetes melito tipo 1, mas não chega a desenvolver a doença, comprovando que a condição genética aumenta o risco, mas não é suficiente para o seu desenvolvimento, sendo necessária a interação com fatores ambientais propícios.

O fator ambiental pode ser exemplificado observando-se o aumento progressivo na incidência de diabetes melito tipo 1 constatada em diversos países, ao longo das últimas décadas, principalmente no Ocidente, onde esse valor quase dobrou em 20 anos. Mudanças de hábitos alimentares e de atividade física nesses ambientes aparentemente justificam esses números, uma vez que a incidência de diabetes melito tipo 1 é 15 vezes maior entre os japoneses vivendo nos EUA, quando comparada à incidência da doença entre população semelhante vivendo no Japão.

Outros fatores ambientais em estudo são:

- Infecções: rubéola congênita é uma infecção que está comprovadamente associada a um maior risco de diabetes melito tipo 1 na criança. Outras infecções em estudo

com resultados controversos são: enterovírus, coxsackie, rotavírus, entre outros

- Vacinação: alguns estudos, ainda de maneira controversa, demonstraram associação alguns tipos de vacinas com desenvolvimento de diabetes melito tipo 1
- Dieta: fatores como introdução precoce de leite bovino na dieta, menor tempo de aleitamento materno, introdução precoce de cereais e deficiência de vitamina D e de ômega-3 são estudados e podem estar associados a maior risco de diabetes melito tipo 1.

História natural do diabetes melito tipo 1

A história natural do diabetes melito tipo 1, portanto, é uma combinação de fatores, descritos a seguir:

- Predisposição genética: pacientes com haplótipo de maior risco, como DR3DQ2 ou DR4DQ8, costumam desenvolver a doença em idade mais precoce. Outros haplótipos, ditos “de proteção”, tanto de HLA II quanto de HLA I, influenciam de maneira oposta o surgimento da doença, sendo mais tardio o seu desenvolvimento nestes casos. A presença e a quantidade de títulos de autoanticorpos também atuam como fator preditor para início mais precoce do diabetes melito tipo 1
- Progressão metabólica: a destruição de células beta ocorre de forma progressiva, co perda inicial da primeira fase de secreção da insulina e aumento das glicemias pós-prandiais. Progressivamente, a glicemia do paciente aumenta aos poucos, levando a um quadro de glicemia de jejum alterada ou intolerância à glicose. Neste momento, a dosagem do peptídio C é um marcador importante da reserva pancreática residual. Cerca de alguns meses depois, com a progressão da destruição pancreática, o quadro evolui para diabetes melito tipo 1 franco.

Apresentação clínica

Geralmente a doença acomete crianças, adolescentes e adultos jovens. O pico da incidência ocorre na puberdade, na maior parte dos casos antes dos 35 anos. Acima desta idade pode-se considerar o diabetes autoimune latente do adulto (LADA) ou diabetes tipo 1 de início tardio, a depender do ritmo de evolução da doença.

O quadro clínico pode ser composto por poliúria, polidipsia, polifagia, perda de peso, borramento visual, hálito cetótico e infecções. Na presença de descompensação aguda ou cetoacidose, podem ainda estar presentes dor abdominal, náuseas, vômitos, desidratação e alteração de nível de consciência.

Principais alterações em exames laboratoriais

- Glicemia de jejum elevada
- Frutosamina e hemoglobina glicada aumentadas
- Elevação de triglicerídios, redução do colesterol das lipoproteínas de alta densidad (HDL-c) e baixa densidade (LDL-c) em níveis normais ou elevados (com moléculas pequenas e densas) – sendo esta a característica típica da dislipidemia diabética (ver o Capítulo 100)
- Em caso de cetoacidose diabética: hiperpotassemia, hiponatremia, acidose metabóli insuficiência renal aguda de origem pré-renal (desidratação), conforme melhor explicado no Capítulo 119
- Sempre rastrear nos pacientes com diagnóstico de diabetes melito tipo 1:
  - Anticorpo antitireoperoxidase, anticorpo antitireoglobulina e função tireoidiana, pelo risco aumentado de tireoidopatia autoimune
  - Hemograma, pelo risco aumentado para anemia perniciosa
  - Anticorpo antiendomísio, anticorpo antitransglutaminase e imunoglobulina A (rastreio para doença celíaca)
  - Cortisol sérico às 8 h da manhã: se houver sintomas sugestivos de insuficiência adrenal.

Sugestões de leitura

Atkinson MA, Maclaren NK. The patohogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus*New England Journal o Medicine*. 1994;331(1428).

Concannon P, Rich SS, Nepom GT. Genetics of type 1A diabetes.*New England Journal of Medicine* 2009;360(1646).

Deschamps I, Beressi JP, Khalil I et al. The role of genetic predisposition to type 1 diabetes. *Ann Med*. 1991;427-35.

Pietropaolo M. Pathogenesis of type 1 diabetes melito. *UptoDate*.

Reijonen H, Concannon P. Genetics of type 1 diabetes. In: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses A

Smith RJ. *Joslin – Diabetes mellitus.* 14. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009.

108

Hemoglobina Glicada

Definição

As moléculas de hemoglobina podem se ligar a moléculas de glicose que entram no eritrócito provenientes do plasma. Tal ligação recebe o nome de glicação e resulta no surgimento da chamada hemoglobina glicada (HbA1C).

Esta variante de hemoglobina tem cadeias aminoterminais glicadas, o que a diferencia da hemoglobina não glicada. Dessa maneira, a HbA1C torna-se um marcador indireto do nível de glicose no plasma nos últimos 3 meses, que é o tempo de meia-vida da hemoglobina, quando ela se torna circulante no plasma e suscetível à glicação.

Do ponto de vista prático, a HbA1C é um exame de grande utilidade na avaliação do paciente diabético, uma vez que fornece uma estimativa do nível glicêmico médio do paciente nos últimos 3 meses. A glicemia média pode ser estimada pela seguinte fórmula:

$$\text{GME (glicemia média estimada)} = (28{,}7 \times \text{HbA1C}) - 46{,}7$$

Apesar de a HbA1C refletir a glicose plasmática dos últimos 3 a 4 meses, sabe-se que cada período tem uma participação diferente na sua formação. Os últimos 30 dias contribuem com 50% do valor atual da HbA1C, os 60 dias antecedentes respondem por 25% de seu total, enquanto os outros 90 a 120 dias formam os 25% restantes da HbA1C.

Sabe-se também que a participação da glicemia pós-prandial (GPP) e da glicemia de jejum (GJ) ocorre de maneiras diferentes, dependendo do nível de HbA1C. Para pequenas elevações da HbA1C, a GPP é mais importante, enquanto para valores ≥ 8,5% HbA1C, a GJ tem uma contribuição maior na elevação dessa HbA1C.

A HbA1C é um marcador de risco sensível ao desenvolvimento de complicações microvasculares.

Atualmente, a medida de HbA1C é recomendada internacionalmente como um dos exames de monitoramento dos pacientes diabéticos, tendo valores específicos definidos como sinal de bom controle no tratamento desses pacientes.

Vantagens da hemoglobina glicada

- Reflete disglicemias crônicas
- Dispensa o jejum em sua coleta
- É o teste com menor variabilidade individual (menos de 2% de variabilidade), comparado com 5% de variabilidade na glicemia de jejum (GJ) e 15% de variabilidade no teste de tolerância de glicose oral (TTGO)
- Maior reprodutibilidade
- Menor variação nos períodos de estresse temporários (p.ex., infecções agudas)
- Boa correlação com complicações microvasculares
- Reflete a glicação intracelular (dentro das hemácias), enquanto a frutosamina reflete glicação extracelular (da albumina sérica).

Desvantagens da hemoglobina glicada

- Maior custo, quando comparada à GJ e ao TTGO
- Incapaz de avaliar disglicemias agudas
- Menor sensibilidade que GJ e TTGO, por isso há discordância em seu uso como ferramenta de rastreio e diagnóstica.

As metas terapêuticas de hemoglobina glicada para pacientes diabéticos conforme sua idade estão descritas na Tabela 108.1.

Apesar das eventuais vantagens e comodidades desse exame, alguns fatores, eventualmente não relacionados diretamente ao diabetes melito, podem estar presentes e levar a uma interpretação errônea desse marcador. Estes fatores estão destacados a seguir.

Tabela 108.1 Metas da HbA1C para pacientes diabéticos.

	Metas laboratoriais

Parâmetro		
	Metas terapêuticas	**Níveis toleráveis**
HbA1C Coletar de 3 em 3 meses (e de 6 em 6 meses após atingir o alvo glicêmico)	Pela ADA: • < 7,5%: para todas as crianças (opcional < 7%, desde que não traga riscos) • < 7%: em adultos • < 7,5%: para idoso saudável, sem comorbidades e independente • < 8%: para idoso com múltiplas comorbidades, limitações nas atividades diárias ou déficit cognitivo • < 8,5%: para idoso com doenças crônicas terminais e dependência para realização de atividades diárias Pela SBD: • < 8,5%: 0 a 6 anos • < 8%: 6 a 12 anos • < 7,5%: 13 a 19 anos • < 7%: em adultos • < 7,5 a 8,5%: em idosos • < 6%: na gravidez	Devem ser individualizados de acordo com: • Duração do diabetes • Idade/expectativa de vida • Comorbidades • Doença cardiovascular • Complicações microvasculares • Hipoglicemia assintomática

Fatores não glicêmicos que influenciam o valor da hemoglobina glicada

Genética. Alterações gênicas, independentes dos genes envolvidos na fisiopatologia do diabetes melito, influenciam a capacidade individual de “glicação” da hemoglobina,

levando a uma variação no resultado da HbA1C.

Fatores biológicos. Alterações na permeabilidade da membrana do eritrócito à glicose, transporte da glicose no citoplasma do eritrócito, quantidade de glicose necessária para "glicar" a hemoglobina, taxas individuais de glicação e de deglicação, entre outros.

Etnia. Diferentes grupos étnicos, como afro-americanos, hispano-americanos, asiáticos, americanos nativos, entre outros, glicam a hemoglobina de forma diferente da população branca. Na literatura, os valores normais e de corte de HbA1C foram definidos majoritariamente para a população caucasiana, e discute-se amplamente a validade dessa medida para grupos étnicos diferentes, como os afrodescendentes que sabidamente realizam mais glicação celular, podendo ter valores de HbA1C um pouco mais altos que os caucasianos, ainda que tenham a mesma média de glicemia plasmática.

Fatores hematológicos. Diferença na meia-vida (ou *turnover*) eritrocitária, anemia, ferropenia, hemólise, hemoglobinopatias e transfusões podem alterar diretamente a hemoglobina e sua disponibilidade para glicação.

Idade. Estudos mostram que a HbA1C é 0,4% maior na população acima de 70 anos quando comparada a grupos etários mais jovens, mesmo com glicemias séricas similares.

Método laboratorial. Os valores estabelecidos de corte e de referência para a HbA1C são baseados exclusivamente na metodologia de mensuração por cromatografia líquida de alta performance (HPLC). Atualmente, já existem métodos certificados para medida ambulatorial de HbA1C em aparelhos portáteis, semelhantes a um aparelho glicosímetro, que fornecem o resultado em 5 min. Outros métodos de mensuração ainda não têm seus valores de corte estabelecidos e, por isso, não são recomendados como métodos fidedignos de avaliação na literatura.

Comorbidades. Diversas condições clínicas e medicações podem influenciar algum dos fatores responsáveis pela HbA1C, seja por alterações eritrocitárias ou influência na própria glicação.

Dessa maneira, sabe-se que:

- Reduzem a HbA1C:
  - Aumento do *turnover* eritrocitário:

- Hemoglobinopatias
        - Hemólise
        - Deficiência de vitamina B12, vitamina B6 ou folato
        - Intoxicação por chumbo
        - Cirrose
        - Vírus da imunodeficiência humana (HIV) por hemólise oculta
        - Hipertireoidismo
    - Diminuição da glicação:
        - Uremia (hemoglobina passa a ser “carbamilada” e sofre menos glicação)
        - Vitamina E
    - Outras causas:
        - Gravidez (pela hemodiluição)
        - Hemodiálise
        - Queimaduras
        - Mieloma múltiplo
        - Doenças com acometimento medular
- Aumentam a HbA1C:
    - Ferropenia (aumenta a meia-vida do eritrócito)
    - Idade
- Podem aumentar ou reduzir a HbA1C:
    - Hemoglobina fetal (pode dar interferências no ensaio)
    - Policitemia (mecanismo desconhecido)
    - Dislipidemia
    - Hiperbilirrubinemia
    - Ácido acetilsalicílico – AAS (forma hemoglobina acetilada, que tem glicação variável)
    - Vitamina C
    - Álcool (interferência no ensaio)
    - Opioides.

Alternativas ao uso da HbA1C

Se a medida de HbA1C não for confiável, outras formas de se obter uma média das últimas glicemias do paciente podem ser utilizadas.

A primeira e mais conhecida alternativa é a medida da frutosamina, que consiste na medida da quantidade de albumina que sofre glicação. Como a meia-vida dessa proteína no plasma é de cerca de 2 a 3 semanas, a frutosamina reflete o controle glicêmico nesse período.

Este exame também tem diversas limitações, seja pela instabilidade da proteína albumina, seja por suas limitações de glicação, não sendo adotado internacionalmente como exame para controle formal do paciente diabético.

Algumas fórmulas específicas tentam correlacionar os níveis de frutosamina com os níveis esperados de HbA1C. Uma delas é a seguinte:

$$HbA1C = (0{,}017 \times \text{frutosamina}) + 1{,}61$$

P. ex.: HbA1c de 7,0% equivale a frutosamina de 317

Outro exame, ainda restrito a áreas de pesquisa, é o 1,5-anidroglucitol (1,5-AG). Este é um metabólito excretado via renal, quando ocorre glicosúria (o paciente está com glicemia grosseiramente elevada, geralmente acima de 180 mg/dℓ). Dessa maneira, sua concentração sérica é inversamente proporcional à quantidade de tempo em que se permanece em níveis glicêmicos acima de 180 mg/dℓ. É uma possível ferramenta para ajudar no ajuste do controle glicêmico, especialmente no período pós-prandial. Este exame ainda não está disponível comercialmente.

Sugestões de leitura

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2015 (position statement). Diabetes Care 2015;38(suppl 1).

Cohen, RM, Holmes, YR et al. Discordance between hemoglobina A1c and fructosamina: evidence for a glycosilation gap and its relation to nephropathy in longstanding type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:163-7.

Dagogo-Jack S. Pitfalls in the use of HbA1c as a diagnostic test: the ethnic conundrum.*Nature Reviews Endocrinology*. 2010;6:589-93.

Hempe JM, Gomez R et al. High and low hemoglobin glycation in type 1 diabetes: a challenge for interpretation of glycemic control. *Journal of Diabetes Complications*. 2002;16:313-20.

International Diabetes Federation (IDF). Atlas do Diabetes 2014 – Atualização. 6 a edição.

Nathan DM et al. Translating the A1C in adults without a history of diabetes in the U.S.*Diabetes Care.* 2008;31:1473-8.

Sociedade Brasileira de Diabetes. Atualização sobre hemoglobina glicada: manifestações clínicas.*Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2013-2014.* 2014:352-60.

109

Fisiopatologia das Complicações do Diabetes Melito

Introdução

O diabetes melito é fonte de inúmeras complicações sistêmicas, de origem microvascular (retinopatia, nefropatia e neuropatia) e macrovascular, relacionadas com aterosclerose acelerada, que resultam em grande morbidade e mortalidade atribuídas a distúrbios glicêmicos crônicos.

O impacto das complicações diabéticas na saúde populacional e individual é brutal, podendo ser resumido da seguinte maneira:

- A retinopatia diabética é a principal causa de cegueira adquirida
- A nefropatia diabética é a principal causa de insuficiência renal crônica dialítica
- A neuropatia diabética e as complicações vasculares em membros inferiores são a principal causa de amputação não traumática destes membros
- A presença de diabetes melito descompensado aumenta em 2 a 6 vezes o risco de eventos cardiovasculares.

Assim, o entendimento da patogênese dessas complicações é essencial para o cuidado adequado ao paciente diabético.

Fisiopatologia das complicações microvasculares

Mecanismo de lesão

A principal ligação entre diabetes e complicações microvasculares é a hiperglicemia. A doença microvascular atinge principalmente as células do endotélio da retina, dos glomérulos renais e *vasa nervorum*, mostrando a incapacidade dessas células de

modular o transporte de glicose.

Assim, diferentemente da maior parte das células de nosso organismo, esses subtipos celulares são incapazes de regular a entrada de glicose no meio intracelular, ou seja, elas permitem a entrada passiva de glicose, de maneira dependente da glicemia plasmática. Nos períodos de hiperglicemia plasmática, então, tem-se maior entrada de glicose, aumentando a glicemia intracelular, o que não acontece em outros tipos celulares nos quais a difusão da glicose é limitada. Ainda que todas as células do organismo estejam em contato direto com o plasma hiperglicêmico, as células renais, retinianas e vasculares são as que mais sofrem, uma vez que o fator determinante de lesão celular é a concentração glicêmica no meio intracelular. Portanto, as complicações microvasculares dependem da intensidade e da duração da hiperglicemia sistêmica que se reflete nos valores de glicemia intracelular.

Inicialmente, as lesões microvasculares são danos endoteliais às células suscetíveis. O endotélio lesionado perde a capacidade de sintetizar óxido nítrico (NO), que é um potente vasodilatador. Além disso, passa a ter maior sensibilidade a fatores vasoconstritores, como angiotensina II (ATII) e endotelina-1. Com menor produção de NO e maior sensibilidade à ATII, há maior pressão no interior dos vasos acometidos, aumentando a permeabilidade capilar e o extravasamento de proteínas. No início, essas alterações podem ser normalizadas, mas com o tempo elas se tornam irreversíveis. Há, então:

- Queda de NO
- Maior sensibilidade à angiotensina II e endotelina-1
- Aumento de vasoconstrição e pressão intracapilar
- Elevação da pressão na artéria eferente do glomérulo renal causando aumento de flu sanguíneo intraglomerular, o que favorece o aumento da taxa de filtração glomerular inicialmente
- Aumento de permeabilidade vascular
- Extravasamento proteico.

Com o passar do tempo, o extravasamento proteico e o dano endotelial contínuo levam ao estreitamento do lúmen dos capilares. Isso porque o acúmulo de proteínas na parede endotelial estimula as células mesangiais a fabricarem matriz extracelular e

fatores de crescimento, que levarão a mais fibrogênese e à síntese de colágeno e de outras fibras da matriz. A própria hiperglicemia intracelular induz à síntese de fatores de crescimento, de citocinas inflamatórias e de componentes de matriz que contribuem para este fenômeno. Sabe-se que as células mesangiais de indivíduos hiperglicêmicos produzem muito mais colágeno tipo 1, tipo 4 e fibronectina que as células mesangiais de indivíduos normoglicêmicos.

O fluxo sanguíneo, que inicialmente estava aumentado devido à vasoconstrição relativa (p. ex., no caso de fluxo sanguíneo dentro dos glomérulos, decorrente de vasoconstrição da artéria eferente glomerular), diminui pelo estreitamento do leito arterial. Ou seja, o hiperfluxo inicial provoca um dano endotelial progressivo que, com o tempo, promove lesões estruturais endoteliais definitivas e irreversíveis, como o aumento da matriz extracelular, do colágeno e de proteínas em torno do endotélio, causando espessamento da membrana endotelial, estreitamento do lúmen vascular e, por fim, redução de fluxo sanguíneo local.

Evolutivamente, a redução do fluxo sanguíneo pode culminar com oclusão capilar, perfusão inadequada dos tecidos e isquemia tissular. Passa a haver indução de apoptose de vários tipos celulares ao redor das células endoteliais e também das próprias células endoteliais. Portanto, pode haver morte celular precoce das células envolvidas nesse mecanismo (Figura 109.1).

Características genéticas e interação ambiental

O risco de desenvolver disfunção endotelial e complicações microvasculares, assim como de desenvolver diabetes melito, depende também de fatores genéticos. Vários polimorfismos genéticos já foram descritos, aumentando ou reduzindo o dano celular induzido por determinada via patológica, e mudando o fenótipo final desse indivíduo. Dessa maneira, os indivíduos diabéticos dentro de uma mesma família tendem a apresentar um mesmo tipo de complicação com frequência maior do que os diabéticos de famílias diferentes.

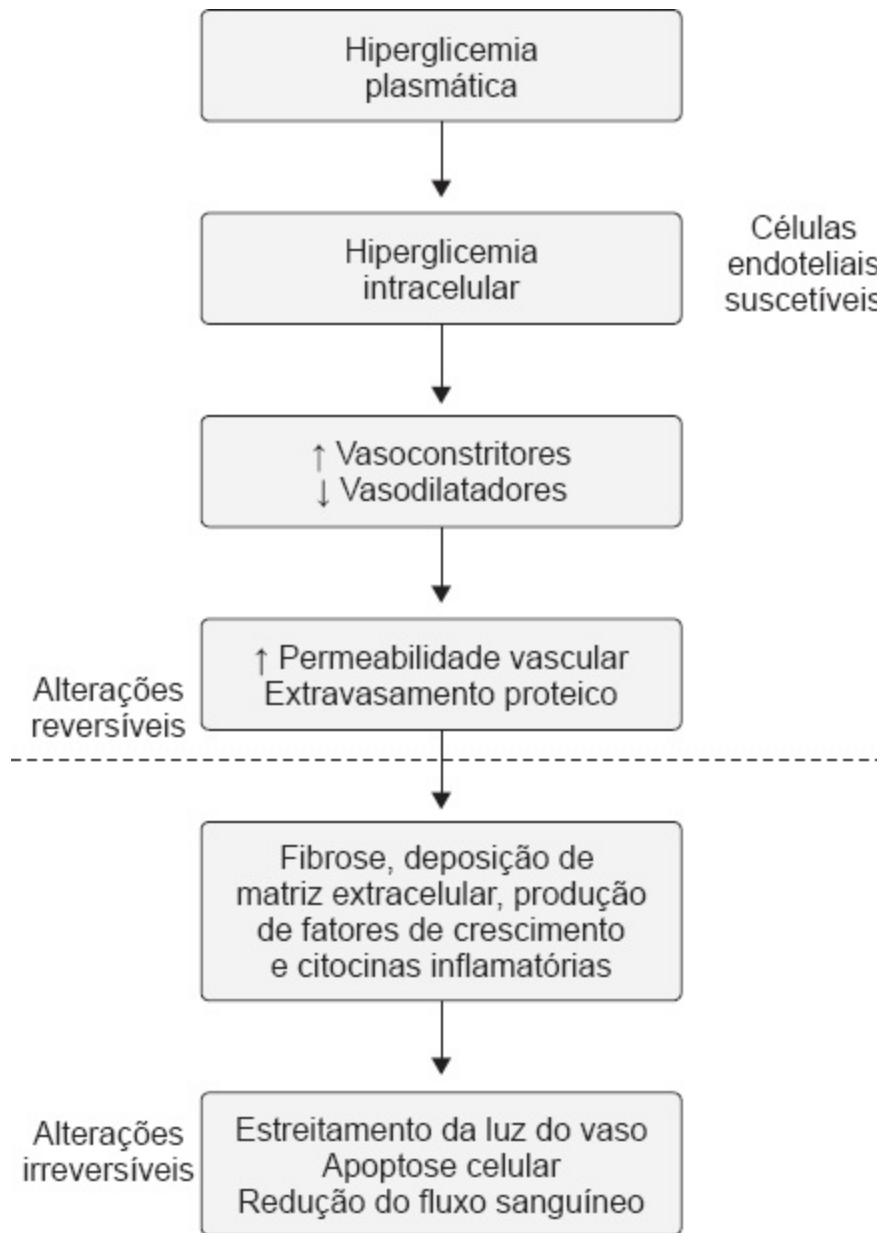



Figura 109.1 Mecanismos fisiopatológicos das lesões microvasculares.

Estudos populacionais clássicos já mostraram progressão de lesões microvasculares após o controle metabólico em indivíduos que permaneceram por longos períodos em hiperglicemia. Esse fenômeno é conhecido como "memória metabólica", a qual aparentemente decorre da integração de características individuais com fatores ambientais prévios, como a metilação ou acetilação de alguns genes pela hiperglicemia. Neste caso, após a alteração genética ter sido estimulada inicialmente pela hiperglicemia, alguns genes permaneceram estruturalmente modificados, tendo sua expressão ativada ou inibida mesmo após a normalização da glicemia.

Fisiopatologia das complicações macrovasculares

A presença de diabetes melito aumenta em pelo menos 2 vezes o risco de incidência de doenças macrovasculares, além de torná-las mais graves. Na realidade, a própria resistência à insulina, independentemente da presença ou não da hiperglicemia associada, já confere comprovado aumento de risco cardiovascular.

Diversos fatores atuam na patogênese das complicações macrovasculares apresentadas pelo paciente diabético. Os principais elementos envolvidos são descritos a seguir.

Dislipidemia diabética

A insulina tem importante papel nas vias de metabolização e síntese lipídica, de modo que a resistência à insulina ou o déficit de insulina circulante têm papel importante em alterações lipídicas típicas de pacientes diabéticos [hipertrigliceridemia, queda do colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c), partículas de lipoproteína de baixa densidade (LDL) pequenas e densas], pois contribuem para danos vasculares nestes pacientes. Para o completo entendimento desse tópico, indica-se a leitura do Capítulo 100.

A insulina atua como fator de inibição da ação da enzima *lipase hormônio-sensível*, presente nos adipócitos e responsável pela lipólise. Na ausência ou na resistência à insulina, essa enzima torna-se desinibida, ocasionando aumento da lipólise e consequentemente maior liberação de ácidos graxos livres (AGL) para a circulação. Esses AGL, por sua vez, promovem reação inflamatória sistêmica, além de serem desviados para o fígado em grande quantidade, onde atuam como "matéria-prima" para a lipogênese hepática *de novo* e a síntese de lipoproteínas ricas em triglicerídios, como o colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL-c), e do próprio LDL colesterol (LDL-c).

Outro papel de destaque da insulina é o de estímulo à síntese de apolipoproteína B (apo B) via hepática, sendo esta uma via que não sofre resistência insulínica. Dessa maneira, na hiperinsulinemia secundária à resistência à insulina, a síntese de apo B está aumentada. Por outro lado, a degradação da mesma apo B depende da ativação de uma via intitulada fosfatidil-inositol-3-quinase (PI3K). Esta via depende de insulina para funcionar e pode sofrer resistência, de modo que, na resistência à insulina, a P13K se

torna inativa e consequentemente há menor degradação da apo B. Portanto, na resistência à insulina ocorre maior síntese e menor degradação de apo B, que é a apolipoproteína mais relacionada com o LDL-c. Diante de um mesmo valor de LDL-c mas com maior quantidade de apo B, o fígado passa a sintetizar partículas de LDL menores e em maior quantidade, já que deve haver apenas uma molécula de apo B por partícula de LDL. Portanto, a quantidade de LDL-c passa a ser a mesma, ma distribuída em partículas de LDL menores e mais densas, que são muito mais aterogênicas.

A insulina também é essencial para o funcionamento da *enzima lipase lipoproteica* (LPL), que é uma enzima endotelial responsável pela metabolização das lipoproteínas ricas em triglicerídios (quilomícrons e VLDL), liberando-os para a circulação, para serem estocados em adipócitos ou captados por outras células em atividade e que necessitem de energia. Na resistência à insulina, a LPL não atua adequadamente, causando acúmulo das lipoproteínas ricas em triglicerídios (quilomícrons e VLDL) Como a produção de HDL-c depende da metabolização das lipoproteínas ricas em triglicerídios, a redução dessa metabolização culmina também em menor produção de moléculas de HDL.

Finalmente, a insulina age modulando a ação da enzima CETP (proteína de transferência do colesterol esterificado), cujo papel é promover a troca de triglicerídios e colesterol entre partículas ricas em TG (VLDL e quilomícrons), as partículas ricas em colesterol (LDL) e as pobres em ambos (HDL). Quando ocorre falta ou resistência à ação da insulina, a atividade da CETP se torna maior, promovendo trocas exacerbadas entre as diferentes partículas, provocando alterações específicas:

- HDL-c: torna-se saturado em triglicerídios e, desse, acaba perdendo parte de suas partículas de apoliproteína A-1 (apo A-1). Dessa maneira, sofre redução em sua capacidade de realização de transporte reverso de colesterol. Além disso, esse HDL-c não funcional passa a ser retirado da circulação pelo fígado mais precocemente [a enzima lipoproteína lipase hepática (LLH) capta rapidamente as partículas de HDL ricas em triglicerídios], de modo que há diminuição na meia-vida do HDL-c. Ou seja, na resistência à insulina ou na sua falta, há menor produção e menor atuação e a meia-vida de HDL-c é mais curta
- LDL-c: as partículas de LDL também se tornam ricas em triglicerídios. A LLH, enzi

com alta afinidade pelas partículas de LDL ricas em triglicerídios, passa a hidrolisá-las mais rapidamente, formando partículas menores e mais densas, as chamadas LDL pequenas e densas, mais aterogênicas que a LDL regular.

Resumindo, no paciente com resistência à insulina ou com diminuição relativa da concentração de insulina, ocorrem alterações lipídicas aterogênicas caracterizadas por:

- Hipertrigliceridemia
- Redução nos níveis e na atuação de HDL-c
- Presença de LDL pequenas e densas.

Excesso de insulina no endotélio vascular

A insulina influencia diretamente o endotélio vascular. Parte dessa ação ocorre via sinalização específica da PI3K. Quando ativada após a ligação da insulina ao seu receptor, esta via leva à produção de NO e consequente vasodilatação. Na resistência à insulina e diminuição de insulina circulante, essa sinalização não funciona plenamente, ocorrendo menor produção de NO e menor vasodilatação. A própria hiperglicemia também atua reduzindo a síntese de NO pelo endotélio vascular, como descrito anteriormente. Consequentemente, há mais vasoconstrição e maior risco de complicações endoteliais.

A insulina também ativa as vias RAS, RAF e MAPK (proteinoquinase ativada por mitógeno). Essas vias, no entanto, aparentemente não sofrem resistência insulínica. Assim, na hiperinsulinemia relativa do diabetes melito tipo 2, essas vias ativadas promovem aumento de fatores, como o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), células musculares lisas vasculares (VSMC), inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1), que são fatores que aumentam a fibrogênese e a aterogênese, levando o indivíduo a um estado pró-coagulante.

Hiperglicemia nas lesões vasculares

A hiperglicemia sérica pode atuar diretamente, por meio de diversos mecanismos diferentes, na patogênese das complicações vasculares presentes nos indivíduos com diabetes melito. Estão descritos a seguir os principais mecanismos.

A hiperglicemia é capaz de ativar diretamente a formação de moléculas de adesão, como molécula de adesão intracelular (ICAM), molécula de adesão celular-vascular (VCAM) e proteína quimiotática de monócitos (MCP-1), além de aumentar a atividade plaquetária e a formação de colágeno e matriz, contribuindo para o estado pró-coagulante marcador de complicações vasculares.

Além disso, sabe-se que em estados de hiperglicemia, as células sanguíneas circulantes pluripotenciais, que fisiologicamente podem contribuir para várias funções, dentre elas a de neovascularização ao redor de tecidos isquêmicos, passam a ser depletadas. Dessa maneira, tecidos isquêmicos passam a ter menor circulação colateral e eventos isquêmicos agudos são potencialmente mais graves nessa população.

Neste ponto, há um paradoxo que é a retinopatia diabética, pois é uma situação em que há grande proliferação vascular e angiogênese retiniana estimulada pela isquemia local. Uma hipótese formulada para explicar esse paradoxo seria que as células retinianas responsáveis pela produção de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) seriam capazes de autorregular a entrada de glicose para o meio intracelular, de modo que não desenvolveriam hiperglicemia intracelular e manteriam a produção de VEGF ativa.

Por fim, a hiperglicemia intracelular ativa quatro vias metabólicas que geralmente não se encontram ativas nas células não hiperglicêmicas:

- Via dos polióis
- Formação de compostos avançados de glicosilação (AGES)
- Ativação da proteinoquinase C (PKC)
- Via das hexosaminas.

Via dos polióis

O excesso de glicose serve como substrato para a aldose redutase, uma enzima citosólica que, em situações normais, tem baixa afinidade pela glicose e converte aldeídos tóxicos em alcoóis não tóxicos. Já em situações de hiperglicemia intracelular, a aldose redutase converte a glicose em sorbitol, sendo que nesta reação há consumo de nicotinamida adenina dinucleotídio fosfato reduzida (NADPH), um importante cofator na regeneração da glutationa reduzida, que é um antioxidante celular.

Dessa maneira, a hiperglicemia intracelular consome NADPH, diminuindo a

concentração da glutationa reduzida, com isso aumentando o estresse oxidativo intracelular e seus efeitos deletérios.

Formação de AGES

O excesso de glicose intracelular passa a ser desviado para determinadas vias de metabolização que levam à formação de precursores de AGES, como glioxal, metilglioxal e 3-deoxiglucosona. Ao se ligarem na porção aminoterminal de proteínas intracelulares, extracelulares ou plasmáticas, esses precursores formam os AGES, que podem agir dentro da própria célula ou extravasar para o plasma e agir em outro tecido (existem receptores de AGES em vários tecidos do organismo). Existem vários sistemas enzimáticos para a remoção dos AGES formados, mas eles não são suficientes para lidar com os estados de hiperglicemia intensa. Assim, após serem formados, eles apresentarão inúmeros mecanismos deletérios:

- Formação de VEGF: levando, por exemplo, a maior proliferação vascular retiniana e edema macular
- Morte de pericitos na retina
- Produção de MCP-1 gerando aumento de filtração glomerular e microalbuminúria
- Aumento da permeabilidade da membrana basal glomerular à albumina
- Estímulo à apoptose de células mesangiais glomerulares
- Fibrose intersticial
- Aumento da atividade de macrófagos
- Aumento de colágeno nos vasos levando à redução na elasticidade vascular, piora na função endotelial e redução na produção de NO
- Aumento da permeabilidade vascular
- Interação com receptores específicos para os AGES, promovendo aumento de transcrição de citocinas inflamatórias, fatores de crescimento e fatores pró-coagulantes.

Ativação da proteinoquinase C

A hiperglicemia intracelular ativa a PKC, levando a redução de NO, aumento de endotelina, apoptose de pericitos na retina, de matriz extracelular mesangial nos glomérulos, de permeabilidade vascular, de matriz microvascular, de tecido conectivo,

na fibrogênese cardíaca e de citocinas inflamatórias, redução de NADPH, aumento de espécies reativas de oxigênio (ROS) e estresse oxidativo.

Via das hexosaminas

Na via glicolítica, ocorre metabolização da glicose em glicose-6-fosfato e, posteriormente, em frutose 6-fostato (F6P). Quando ocorre excesso de glicose intracelular, a F6P desvia-se da via glicolítica para a via das hexosaminas, levando à formação de glicosamina e outras hexosaminas, que, por sua vez, ativam a transcrição gênica de citocinas inflamatórias e fatores pró-coagulantes, reduzem NO e expressão de genes associados à sensibilidade a insulina. Dessa maneira, a ativação da via das hexosaminas faz com que a própria hiperglicemia gere resistência à insulina, explicando um pouco a fisiopatologia da glicotoxicidade.

Estresse oxidativo nas complicações crônicas do diabetes melito

Acredita-se que o estresse oxidativo e a produção de ROS sejam os responsáveis por explicar a maior parte dos mecanismos fisiopatológicos finais das complicações crônicas do diabetes. Em situações de aumento de oferta energética intracelular (seja por hiperglicemia, aumento de AGL ou na oferta de aminoácidos, p. ex.), ocorre formação excessiva de nicotinamida adenina dinucleotídio reduzida (NADH) dinucleotídio de flavina-adenina reduzida (FADH2) e piruvato. O NADH e o FADH são direcionados à mitocôndria das células, onde são utilizados na cadeia transportadora de elétrons para geração de adenosina trifosfato (ATP). Na mitocôndria, o NADH e o FADH2 acabam doando elétrons para a cadeia transportadora de elétrons Estes elétrons vão sendo transferidos entre os diferentes complexos da cadeia, até se ligaram ao oxigênio (O_2) e formarem água (H_2O). Para cada elétron doado, um íon de hidrogênio (H^+) entra na membrana intracelular (no espaço intramembranoso), criando um gradiente eletroquímico – uma vez que o conteúdo prévio desse espaço já tem excesso de carga positiva. Dessa maneira, o H^+ migra através de canais a favor do gradiente de concentração, liberando neste movimento energia que converte adenosina difosfato (ADP) e piruvato em adenosina trifosfato (ATP).

Em situações de grande oferta energética, como na hiperglicemia, esse mecanismo é

mais estimulado, levando a acúmulo de maior quantidade de H^+ no espaço intramembranoso. Esses elétrons acumulados começam a escapar para fora da mitocôndria e passam a se ligar a moléculas de O_2, consequentemente produzindo radicais livres superóxidos (O_2^-). Os superóxidos atuam aumentando o estresse oxidativo local intracelular, promovendo lesões no ácido desoxirribonucleico (DNA) que ativam a enzima PARP [poli (ADP-ribose) polimerase], que é uma enzima de reparo do DNA.

Por fim, quando ativada, a PARP inativa uma segunda enzima, a GAPDH (gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase), que é uma enzima da via glicolítica. Com a inativação da GAPDH, ocorre acúmulo de precursores da via glicolítica, desviando a reação para as vias alternativas:

- Gliceraldeído-3-fosfato: desviado para formação de metilglioxal (formação de AGE e de diacilglicerol (ativa a PKC)
- Frutose-6-fosfato: desviada para a via das hexosaminas
- Glicose: convertida em sorbitol (via dos polióis).

Sabe-se também que o excesso de AGL, secundários à lipólise, que está desbloqueada na resistência à insulina, funciona igualmente como sobrecarga energética no sistema, desencadeando da mesma maneira a formação de superóxidos, estresse oxidativo, maior acúmulo de intermediários da via glicolítica e ativação das vias intracelulares já descritas anteriormente (Figura 109.2).

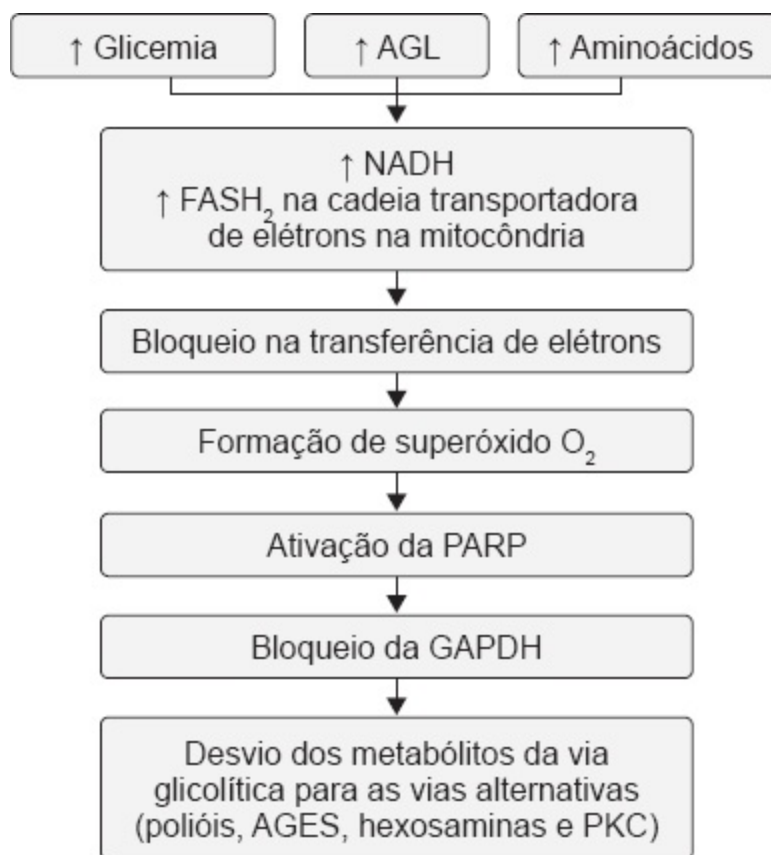



Figura 109.2 Efeitos do estresse oxidativo nas complicações crônicas do diabetes melito.

Dessa maneira, a formação de ROS, seja secundária à hiperglicemia ou ao acúmulo de AGL, acaba atuando como estimulador da ativação das vias glicolíticas alternativas, com consequente ação deletéria na patogênese de complicações vasculares.

Sugestões de leitura

Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature.* 2001;414:813.

Friedman EA. Protein kinase C and the vascular complications of diabetes mellitus. *UptoDate.*

Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA et al. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type diabetes. *Ann Intern Med.* 2009;151:394.

Rask-Madsen C, He Z, King GL. Mecanismos das complicações microvasculares diabéticas. In: Kahn CR, Weir G King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ.*Joslin – Diabetes mellitus.* 14.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009.

Sugimoto K, Murakawa Y, Sima AA. Diabetic neuropathy – a continuing enigma. *Diabetes Metab Research Review.* 2000;16:408-33.

110

Retinopatia Diabética

Introdução

A retinopatia diabética é uma complicação microvascular frequente em pacientes diabéticos, causada por alterações progressivas na microvasculatura da retina, que levam a áreas de má perfusão na retina, maior permeabilidade vascular, com exsudação para a retina e proliferação patológica de neovasos retinianos, podendo causar importante perda visual ou até cegueira (primeira causa mundial de cegueira adquirida).

Epidemiologia

A retinopatia é uma das complicações microvasculares mais prevalentes, considerada atualmente como a complicação tardia mais frequente no portador de diabetes melito tipo 1, sendo o risco cumulativo de manifestação de qualquer grau de retinopatia após 20 anos de diabetes melito tipo 1 de aproximadamente 100%. Resumidamente, existem as seguintes prevalências:

- Prevalência estimada de retinopatia em portadores de diabetes melito tipo 1:
  - 25% em 5 anos
  - 60% em 10 anos
  - 80% em 15 anos
  - 100% em 20 anos
- Prevalência estimada de retinopatia em portadores de diabetes melito tipo 2: 60% em 20 anos.

Os grandes estudos populacionais que compararam o seguimento de grupos com tratamento intensivo e tratamento usual demonstraram o impacto positivo do controle

glicêmico sobre esta complicação. Em portadores de diabetes melito tipo 1, o estudo Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) conseguiu reduzir a incidência e a progressão da retinopatia com tratamento intensivo do diabetes melito (DM), e o estudo United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) mostrou o mesmo na populaçã de pacientes com diabetes melito tipo 2.

Fisiopatologia

O primeiro evento histológico no desenvolvimento da retinopatia diabética é a perda de pericitos (células que servem de suporte para o endotélio vascular da retina). A perda destas células faz com que o endotélio fique frágil, sem suporte, e acabe sofrendo alguns "abaulamentos" em sua parede em locais de maior fragilidade, formando os microaneurismas retinianos, normalmente indistinguíveis de pequenas hemorragias retinianas.

Posteriormente, passa a haver espessamento da membrana basal do endotélio vascular, com consequente redução de fluxo sanguíneo para a retina. Para maior entendimento, ver o Capítulo 109 – Fisiopatologia das Complicações do Diabetes Melito.

As modificações da barreira endotelial (mais frágil, membrana basal mais espessa, com conteúdo proteico diferente) levam a um aumento da permeabilidade vascular, culminando em extravasamento de proteínas e conteúdo lipídico para a retina, formando os exsudatos duros ou, até mesmo, extravasamento de sangue causando as hemorragias retinianas.

Todos esses extravasamentos podem causar edema de retina. Se essas lesões se localizarem diretamente na mácula, pode ocorrer perda grave de visão. Caso os exsudatos e o edema atinjam a fóvea, esta perda passa a ser moderada.

Os exsudatos duros (amarelos ao exame), resultantes do extravasamento de conteúdo lipídico na retina, progressivamente induzem ao espessamento e à esclerose endotelial, que culmina em obliteração capilar e finalmente na isquemia retiniana. Ao exame de fundo de olho, algumas destas áreas isquêmicas ficam esbranquiçadas e são chamadas de exsudatos algodonosos.

O tecido retiniano isquêmico promove síntese de fatores de crescimento e fatores

angiogênicos, como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), que estimula a neovascularização retiniana. Há acúmulo de fatores angiogênicos também no humor vítreo, estimulando a proliferação vascular e fibrótica na câmara anterior do olho, alterando o sistema de drenagem dessa câmara e podendo culminar em glaucoma.

Os vasos retinianos neoformados são mais finos e frágeis, tendo um trajeto tortuoso e, consequentemente, com mais chance de rompimento, quando comparado aos vasos normais. Quando rompidos, ocorre a chamada hemorragia retiniana ou, até mesmo, a hemorragia vítrea, que pode ser responsável pela amaurose completa.

A presença de sangue na retina também estimula a proliferação fibrótica, produzindo traves fibróticas, que causam tração local, muitas vezes evoluindo com descolamento de retina, a qual também pode ser causa de cegueira total.

Possíveis causas de perda de visão na retinopatia diabética

- Isquemia na fóvea
- Edema macular
- Hemorragia vítrea ou pré-retiniana
- Descolamento de retina
- Glaucoma neovascular.

Fatores de risco para retinopatia diabética

- Mau controle glicêmico
- Variabilidade glicêmica acentuada
- Diabetes melito tipo 1 > diabetes melito tipo 2
- Tempo de diabetes melito
- Hipertensão arterial sistêmica (HAS)
- Dislipidemia
- Tabagismo
- Presença de nefropatia diabética
- Puberdade e gestação (aumento de fatores de crescimento e fatores angiogênicos nessas fases da vida)
- Fatores genéticos
- Anemia.

Achados clínicos no paciente com retinopatia diabética

- Microaneurismas: decorrentes da oclusão capilar. São a primeira alteração oftalmoscópica da retinopatia diabética
- Hemorragias em chama de vela: ocorrem na parte mais superficial, próxima ao humo vítreo. São hemorragias pontuais
- Exsudatos duros: amarelos, resultado de seu alto conteúdo lipídico
- Exsudatos algodonosos: áreas de microinfarto e isquemia. São áreas brancas e acinzentadas que estimulam a proliferação de neovasos nos seus arredores
- Anormalidades da microvascularização da retina: vasos tortuosos e aumento de vascularização local
- Anormalidades venosas: dilatações localizadas, áreas de vasos de grande calibre e veias "em rosário"
- Edema retiniano (macular ou não)
- Descolamento de retina
- Hemorragia vítrea ou pré-retiniana.

Classificação internacional da retinopatia diabética

1. Ausência de retinopatia: exame de fundo de olho sem alterações
2. Retinopatia diabética não proliferativa leve: exame de fundo de olho com apenas microaneurismas (risco de progressão para retinopatia proliferativa de 5% em 1 ano)
3. Retinopatia diabética não proliferativa moderada: presença de achados adicionais aos microaneurismas, que não se classificam como graves (risco de progressão para retinopatia proliferativa de 12 a 27% em 1 ano)
4. Retinopatia diabética não proliferativa grave: caracteriza-se pela presença de algum dos seguintes achados graves (que determinam risco de progressão para retinopatia proliferativa de 52% em 1 ano):
    - Mais de 20 hemorragias visualizadas em cada quadrante analisado
    - Veias "em rosário", dilatadas, em pelo menos dois quadrantes
    - Anormalidades microvasculares intrarretinianas (IRMA) proeminentes em pelo

menos um quadrante

5. Retinopatia diabética proliferativa: presença de neovascularização retiniana, hemorragia vítrea ou hemorragia pré-retiniana.

O edema macular é muito grave, mas pode aparecer em qualquer um destes estágios, mesmo nos mais leves. O edema macular clinicamente significativo, se não tratado, está associado a risco de perda de visão de 25% nos próximos 3 anos.

Outros possíveis acometimentos oftalmológicos

- Mononeuropatia do III, IV ou VI nervos cranianos com alteração da motilidade ocula extrínseca. Para mais detalhes, ver o Capítulo 112 – Neuropatia Diabética
- Edema de papila
- Palidez de papila
- Glaucoma: risco 1,4 vez maior
- Catarata: pode ser subcapsular (predomina nos pacientes diabéticos tipo 1, podendo ocorrer em crianças) ou nuclear (mais comum em adultos)
- Lesões de córnea, queratite e úlcera de córnea
- Descolamento vítreo
- Xantelasmas
- Microaneurismas de conjuntiva bulbar
- Mucormicose
- Alterações refrativas transitórias por mudanças na hidratação do cristalino, secundárias a alterações osmóticas em situações de oscilações rápidas de glicemia, seja em descompensação do diabetes melito ou em compensação rápida do diabetes melito.

Avaliação, rastreio e diagnóstico da retinopatia diabética

■ Quando rastrear?

- Diabetes melito tipo 1: após 5 anos de diagnóstico ou na puberdade, e depois anualmente
- Diabetes melito tipo 2: ao diagnóstico, e depois anualmente

- Pacientes diabéticos que entram na puberdade ou que engravidam devem ser imediatamente rastreados para retinopatia diabética, independente do tempo de doença, uma vez que ocorre maior risco de desenvolvimento e progressão de lesões na retina nesses pacientes. Aqui não se enquadram as pacientes com diabetes gestacional, mas aquelas com diabetes pré-gestacional que engravidam.

Como rastrear?

O rastreio para retinopatia diabética deve ser feito anualmente pelo exame de fundo de olho ou exame de imagem da retina (retinografia, angiografia fluorescente ou tomografia computadorizada de coerência óptica).

O exame anual por oftalmologista experiente pode fazer diagnóstico precoce de alterações retinianas que, se não forem tratadas, podem evoluir para cegueira ou importante perda visual. É importante fazer o tratamento a tempo, pois esse quadro é potencialmente progressivo e causador de danos irreversíveis.

Para pacientes em planejamento de gestação, em vista do conhecido aumento de risco de progressão da retinopatia durante o período gestacional, recomenda-se rastreio específico com realização de exame 1 ano antes de engravidar para avaliação de risco e tratamento local, se necessário. Deve-se então repetir o fundo de olho no primeiro trimestre da gestação, e depois posteriormente, conforme os achados do exame e a recomendação do oftalmologista.

Tratamentos oftalmológicos disponíveis

- Fotocoagulação: indicada para todos os pacientes com edema macular e retinopatias diabéticas proliferativa e não proliferativa grave. Geralmente, são feitas duas a três sessões de *laser* em intervalos de 1 semana entre elas, com o intuito de prevenir o descolamento da retina e a perda visual. Após 3 meses, o paciente é reavaliado e, se houver boa resposta, podem ser indicadas outras sessões
- Vitrectomia: indicada para casos de hemorragia vítrea, descolamento de retina ou neovascularização muito intensa que não responde a fotocoagulação. Neste procedimento, é retirado todo o humor vítreo e o espaço vazio é preenchido com gel
- Injeções intravítreo de anti-VEGF: atualmente ainda não foram estabelecidas como

tratamento específico, experimentalmente apresentam boa resposta. Como exemplo da droga anti-VEGF, há o Lucentis® (ranibizumabe), muito utilizado em casos de oftalmopatia proliferativa, especialmente em casos de edema macular

- Corticoide intravítreo para edema macular: é ainda um tratamento controverso, pois aumenta o risco de glaucoma e catarata.

Tratamentos clínicos

- Controle glicêmico intensivo
- Controle pressórico rigoroso
- Controle lipídico
- Cessação do tabagismo
- Tratamento da anemia, se existente
- Tratamento da nefropatia e da proteinúria. Para mais detalhes, ver o Capítulo 111 – Nefropatia Diabética.

Sugestões de leitura

Aiello LM. Perspectives on diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2003;136:122.

Aiello LM, Aiello LP, Cavallerano JD. Complicações oculares no diabetes mellitus. In: Kahn CR, Weir GC, King G Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ*Joslin – Diabetes mellitus.* 14. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009.

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2015 (position statement). Diabetes Care 2015;38(suppl 1).

Frank RN. Diabetic retinopathy. *New England J Med.* 2004;350:48.

Fraser CE, D´Amico DJ. Diabetic retinopathy: classification and clinical features. *UptoDate.*

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on th development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329(977).

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insu compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) *Lancet.* 1998;352(837).

111

Nefropatia Diabética

Introdução

A doença renal induzida pelo diabetes melito é caracterizada por alterações progressivas na função e arquitetura dos rins, que acabam levando, em muitos casos, à perda completa da função renal.

A importância dessa complicação pode ser demonstrada por vários aspectos, como a maior mortalidade do portador de nefropatia diabética, quando comparado a outros pacientes diabéticos sem nefropatia. A nefropatia diabética é reconhecidamente um fator de risco independente para doenças cardiovasculares. Trata-se da principal causa de insuficiência renal crônica (IRC) terminal ou dialítica nos EUA.

Assim, o entendimento dessa complicação e o seu tratamento são necessários para a diminuição de morbidade, mortalidade e custos em saúde decorrentes dela.

Epidemiologia

A incidência e a prevalência da nefropatia diabética aumentam de maneira regular ao longo dos anos. Grande parte deste aumento ocorre em pacientes portadores de diabetes melito tipo 2, provavelmente decorrente do maior tempo de sobrevida desses pacientes como consequência dos avanços médicos no tratamento e na prevenção de doenças cardiovasculares nestes pacientes.

Assim, atualmente há uma prevalência de cerca de 25 a 40% de nefropatia diabética entre os portadores de diabetes melito tipo 1, com aumento da incidência desta complicação no período de 5 a 15 anos após o diagnóstico. Já entre os portadores de diabetes melito tipo 2, a prevalência de nefropatia diabética varia muito, em torno de 20 a 50%.

Algumas populações étnicas específicas possuem maior risco de desenvolvimento

desta complicação, podendo se destacar os afro-americanos e americanos nativos, mais especificamente os índios Pima, que servem como base populacional de estudo para vários aspectos do diabetes melito.

Fisiopatologia

A patogênese da lesão renal induzida pelo diabetes pode ser dividida em estágios de progressão. Essa progressão pode ser prevenida e até revertida, dependendo do estágio em que se encontra. A seguir são descritos os estágios da doença renal diabética.

■ Estágio 1 Hiperfiltração glomerular

Inicialmente, nota-se alteração na hemodinâmica renal, devido à redução da concentração local de óxido nítrico (NO) associada à ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), que resulta em vasoconstrição da artéria renal eferente e consequentemente aumento de pressão intraglomerular, resultando em maior taxa de filtração glomerular. A hiperfiltração é mais evidente em portadores de diabetes melito tipo 1, possivelmente porque pacientes com diabetes melito tipo 2 tendem a ter mais idade e comorbidades, como hipertensão e dislipidemias, que podem já comprometer a taxa de filtração glomerular (TFG), deixando-a mais baixa e mascarando a fase inicial de hiperfiltração glomerular da nefropatia diabética. Nessa fase, também ocorre aumento do tamanho renal, secundário à hipertrofia e hiperplasia dos túbulos e glomérulos, estimulados por fatores de crescimento. Portanto, essa primeira fase é caracterizada por aumento da perfusão renal e da TFG com hipertrofia renal. A pressão arterial (PA) e a função renal ainda estão inalteradas.

■ Estágio 2 Presença de alterações estruturais

É uma fase clinicamente silenciosa, caracterizada por mudanças estruturais e histológicas nos rins. Classicamente há espessamento da membrana basal glomerular (MBG) e proliferação mesangial. A TFG, que antes estava aumentada em decorrência das mudanças estruturais, retorna a níveis normais. Pode haver discreto incremento de PA, a função renal ainda é normal e a microalbuminúria ainda é negativa. Em suma, não há como detectar essa fase em exames de rotina.

Estágio 3 Nefropatia incipiente

Após as alterações estruturais já estabelecidas, nessa fase há o surgimento da microalbuminúria, caracterizada pela dosagem de albumina urinária equivalente a 30 a 299 mg/g de creatinina urinária em amostra isolada de urina, ou 30 a 299 mg de albumina urinária em urina de 24 h. De acordo com o consenso da ADA 2015, não há mais separação entre micro e macroalbuminúria, sendo considerado albuminúria positiva quando a microalbuminúria isolada estiver acima de 30 mg/g de creatinina. Neste estágio já pode haver aumento de PA, com função renal ainda normal ou levemente alterada. Além disso, a presença de microalbuminúria positiva já confere maior risco cardiovascular a esses pacientes. O rastreio desta fase deve ser feito com dosagem de microalbuminúria e creatinina em amostra isolada de urina anualmente, a partir de 5 anos do diagnóstico de diabetes melito tipo 1 ou assim que é feito o diagnóstico de diabetes melito tipo 2 – e em qualquer tipo de diabetes melito, caso esteja passando por puberdade ou gestação, exceto nos casos de diabetes gestacional. Uma vez detectada a microalbuminúria, deve-se iniciar o tratamento com o uso de anti-hipertensivos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou bloqueadores do receptor de aldosterona (BRA) que, independentemente do nível pressórico, visam reduzir a microalbuminúria, que por si só é deletéria ao rim. Neste estágio, é importante considerar que outras causas de microalbuminúria precisam ser descartadas antes do estabelecimento do diagnóstico de nefropatia diabética. Fatores como infecção do trato urinário, hiperplasia prostática, insuficiência cardíaca, febre, infecção e atividade física podem causar modificações na excreção de albumina, levando a resultados falso-positivos. Dessa maneira, recomenda-se idealmente não colher microalbuminúria em momentos de controle glicêmico ou pressórico inadequados, nem após atividade física intensa ou momentos de febre ou infecção. O ideal é que a medida de microalbuminúria positiva seja sempre confirmada com um segundo exame alterado, antes de ser instituído o tratamento com IECA ou BRA. Esta fase pode ser revertida ou estabilizada, se tratada adequadamente.

Estágio 4 Nefropatia estabelecida

Neste momento já se diagnostica a proteinúria, caracterizada pela excreção de albumina na urina em concentrações superiores a 300 mg/g de creatinina urinária em amostra isolada de urina ou superior a 300 mg de albumina em urina de 24 h. Nesse

momento, é comum haver elevação progressiva da PA, havendo geralmente comprometimento da função renal. Esta é uma fase irreversível, podendo evoluir para IRC dialítica, se não tratada adequadamente. Mantém-se a indicação do uso de anti-hipertensivos das classes IECA ou BRA, e deve-se manter alvos pressórico e glicêmico restritos. Passa a ser indicado seguimento conjunto com nefrologista, quando o *clearance* de creatinina se encontrar em faixa inferior a 30 mℓ/min, para melhor manejo de complicações da IRC.

Estágio 5 IRC dialítica

Neste estágio, há perda de função renal completa. Lembrando que alguns pacientes podem evoluir para perda de função renal e até mesmo para IRC dialítica por nefropatia diabética sem apresentar micro ou macroalbuminúria, principalmente em casos de diabetes melito tipo 2. Por isso, é essencial a realização de controle laboratorial anual com medida de creatinina sérica nesses pacientes, além da dosagem da própria microalbuminúria. Pacientes neste estágio, que estiverem em insulinização plena, podem ser candidatos a transplante duplo rim-pâncreas.

Alterações estruturais e funcionais dos rins na nefropatia diabética

Ao longo das diferentes fases de evolução da nefropatia diabética, alterações estruturais e funcionais vão se acumulando nos rins, sendo encontradas:

- Alterações glomerulares presentes na nefropatia diabética:
  - Hipertrofia glomerular
  - Hiperplasia glomerular
  - Espessamento da MBG
  - Proliferação mesangial
  - Redução de podócitos
  - Neovascularização
  - Glomeruloesclerose difusa: lesão glomerular mais comum
  - Glomeruloesclerose focal nodular (lesão de Kimmelstiel-Wilson): lesão mais específica da nefropatia diabética, porém não tão frequente

- Alterações tubulares presentes na nefropatia diabética:
  - Hipertrofia e hiperplasia tubular
  - Espessamento da membrana basal tubular.

Funcionalmente, as alterações descritas causam aumento na reabsorção de água e sódio pelos túbulos, déficit da acidificação tubular e déficit do *feedback* tubuloglomerular. Evolutivamente, promovem lesões do aparelho justaglomerular e consequente redução na produção de renina. Se ocorrer redução da produção de renina pelos rins, passa a haver uma situação clínica chamada de hipoaldosteronismo hiporreninêmico, caracterizado por hiponatremia, hiperpotassemia e acidose metabólica hiperclorêmica, causadas pela falta de aldosterona decorrente da baixa produção renal de renina. Além disso, lesões tubulares renais presentes na nefropatia diabética podem levar à reduzida reabsorção tubular de proteínas, com aumento da proteinúria e das suas consequências.

Outras complicações renais possíveis no paciente com nefropatia diabética

- Desenvolvimento de doença aterosclerótica causando estenose de artéria renal unilateral ou bilateral
- Necrose de papila renal, uma vez que a medula renal no paciente diabético é menos perfundida do que no indivíduo não diabético, e por isso sofre mais em situações de lesão renal, como infecções e uso de medicações nefrotóxicas, podendo culminar em processo de necrose isquêmica, que pode se manifestar com quadro de dor abdominal em flanco, hematúria, leucocitúria, febre, insuficiência renal aguda (IRA) e obstrução ureteral
- Acidose tubular renal tipo 4 por hipoaldosteronismo hiporreninêmico, caracterizada por quadro de acidose metabólica acompanhada de hiperpotassemia, potencialmente tratável com o uso de fludrocortisona.

Rastreio da nefropatia diabética

- Diabetes melito tipo 1: após 5 anos de diagnóstico ou na puberdade, e depois anualmente

- Diabetes melito tipo 2: ao diagnóstico, e depois anualmente.

  Realização do rastreio:

- Creatinina sérica anual (sempre), mais um dos seguintes:
  - Microalbuminúria + creatinina em amostra isolada de urina [valor de referência (VR) < 30 mg/g]. Acima disso, deve-se repetir o exame para se confirmar que se trata de paciente com microalbuminúria positiva
  - Microalbuminúria em urina de 24 h (VR < 30 mg/24 h). Acima disso, deve-se também repetir o exame para confirmar que se trata de microalbuminúria positiva.

É preciso lembrar que pacientes com infecção de urina ou diabetes melito muito descompensados podem apresentar microalbuminúria temporariamente positiva, devido a essas condições. Além disso, exercício físico intenso no dia anterior da coleta do exame de urina também pode causar falso aumento da microalbuminúria. Portanto, nessas situações, deve-se procurar repetir o exame na ausência desses fatores interferentes.

Diagnóstico da nefropatia diabética

Considera-se com nefropatia diabética aquele paciente com pelo menos duas dosagens de microalbuminúria positiva (ou proteinúria, nos estágios mais avançados da doença), na presença ou não de redução da TFG. Portanto, o nível sérico da creatinina não precisa estar obrigatoriamente elevado. É preciso lembrar que a microalbuminúria deve ser sempre repetida, se positiva, para confirmação diagnóstica.

No entanto, em alguns poucos casos podem haver pacientes com aumento de creatinina sérica (portanto, redução da TFG) sem microalbuminúria. Isto pode ocorrer ocasionalmente na nefropatia diabética. Portanto, nesses casos, deve-se descartar outras causas da nefropatia (solicitando exame sumário de urina, ultrassonografia de rins e vias urinárias, *doppler* de artérias renais e idealmente encaminhando para uma avaliação especializada com o nefrologista), antes de definir o diabetes como causa etiológica da disfunção renal desses pacientes.

Outras causas etiológicas para a nefropatia

Deve-se pensar em outras causas etiológicas para a nefropatia em caso de:

- Presença de hematúria, cilindros e conteúdo nefrítico no exame sumário de urina
- Perda muito rápida de função renal
- Ausência de retinopatia
- Ausência de microalbuminúria
- Tempo curto de diabetes melito (< 5 anos)
- Manifestações clínicas de outra doença sistêmica
- Queda rápida da TFG após início de bloqueadores do SRAA (suspeita de estenose c artéria renal).

O achado desses itens não exclui a etiologia de nefropatia diabética, mas sugere investigação de etiologias adicionais com exames, como o sumário de urina, ultrassonografia de rins e vias urinárias, ultrassonografia com *doppler* de artérias renais e avaliação clínica pelo nefrologista.

Manejo clínico da nefropatia diabética

- Controle glicêmico intensivo, mantendo hemoglobina glicada inferior a 7%
- Controle pressórico rigoroso, mantendo PA sistólica inferior a 140 mmHg e PA diastólica inferior a 90 mmHg, com níveis ainda mais baixos, como PA sistólica abaixo de 130 mmHg e diastólica abaixo de 80 mmHg, se a condição clínica do paciente permitir. O controle pressórico a partir do estágio IV torna-se inclusive mais importante que o glicêmico para acompanhamento da progressão do quadro
- Uso de anti-hipertensivos das classes IECA ou BRA a partir do estágio III, mesmo e pacientes normotensos, para nefroproteção:
  - Estudos mostrando que o duplo bloqueio – associação de IECA com BRA – nãc trouxe benefício do ponto de vista de nefroproteção, e por isso esse duplo bloqueio não é indicado atualmente para esse fim
  - Estudos com alisquireno – inibidor direto da renina – mostraram aumento de mortalidade, portanto sua associação para este fim também não está indicada
- Controle lipídico com meta ideal de colesterol de lipoproteína de baixa densidade

(LDL-c) inferior a 100 mg/dℓ, e de alta densidade (HDL) superior a 40 mg/dℓ, em homens, e 50 mg/dℓ, em mulheres, e triglicerídios inferiores a 150 mg/dℓ

- Ingesta proteica < 0,8 g/kg/dia, se o paciente tiver perda de função renal comprovad
- Manejo das complicações da IRC, especialmente de distúrbios eletrolíticos, comc hiperpotassemia, acidose metabólica, doença óssea, distúrbios de cálcio e fósforo, além de anemia, potencial hipervolemia e doenças ósseas associadas, como hiperparatireoidismo
- Deve-se evitar o uso de medicamentos nefrotóxicos (especialmente anti-inflamatóric não esteroides) e contrastes iodados
- Deve-se rastrear complicações cardiovasculares com exames complementares, com eletrocardiograma, ecocardiografia, teste ergométrico, cintilografia miocárdica, ultrassonografia com *doppler* de artérias renais, tomografia computadorizada de coronárias com escore de cálcio etc.
- Vacinação contra hepatite B em pacientes em risco de progressão para IRC dialítica

Sugestões de leitura

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2015 (position statement). Diabetes Care 2015;38(supl 1).

Araki S, Haneda M, Sugimoto T et al. Factors associated with frequent remission of microalbuminuria in patients wit type 2 diabetes. *Diabetes.* 2005;54(2983).

Bakris GL. Overview of diabetic nephropathy. *UptoDate.*

Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1999;341(1127).

Stanton RC. Clinical challenges in diagnosis and management of diabetic kidney disease.*Am J Kidney Dis* 2014;63(S3).

Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy.*J Am Soc Nephrol.* 2010;21:556.

Williams ME, Stanton RC. Tratamento das doenças renais em pacientes diabéticos. In: In: Kahn CR, Weir GC, Ki GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ*Joslin – Diabetes mellitus.* 14.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009.

112

Neuropatia Diabética

Introdução

A neuropatia diabética pode acometer nervos somáticos ou autonômicos, únicos ou múltiplos. Dessa maneira, manifesta-se de formas variadas.

Sabe-se hoje que a síndrome metabólica e os estados que antecedem o diabetes, como glicemia de jejum alterada ou intolerância à glicose, já podem cursar com alterações que, a depender dos critérios diagnósticos adotados, já podem se caracterizar como neuropatia diabética.

Epidemiologia

Em razão das diferentes apresentações clínicas e dos critérios diagnósticos adotados, a prevalência de neuropatia diabética varia muito. Em geral, entende-se que esta complicação chega a estar presente em 45% dos pacientes portadores de diabetes melito após 25 anos de doença, ocorrendo de modo semelhante no diabetes melito tipos 1 e 2.

A neuropatia diabética é causadora de grande morbidade e mortalidade, com impacto direto na perda de qualidade de vida devido à presença de dor, parestesias, disestesias, feridas e deformidades, além da maior incidência de quedas, infecções e amputações.

A presença de neuropatia diabética impacta diretamente na taxa de mortalidade do paciente diabético, aumentando o risco de morte em 25 a 50% em 5 a 10 anos. Além disso, sua presença aumenta em 1,7 vez o risco de amputação de membros inferiores. Se já estiver acompanhada de deformidade, esse risco aumenta em cerca de 12 vezes, sendo ainda mais elevado (cerca de 36 vezes), se o paciente tiver história prévia de úlcera no mesmo membro.

Outros fatores de risco para neuropatia diabética são: tabagismo, colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) elevado, doença cardiovascular, retinopatia diabética proliferativa, mau controle glicêmico e predisposição genética.

Classificação

Neuropatia subclínica

Nessa fase, os testes já mostram a presença de neuropatia, mas o paciente ainda não tem queixas clínicas. A eletroneuromiografia (ENMG) já demonstra reduzida velocidade de condução, amplitude reduzida de impulso no nervo periférico, além de alteração na avaliação clínica de sensibilidades vibratória, térmica, tátil e proprioceptiva. Quando realizada avaliação espectral em busca de disautonomia cardiovascular, pode-se observar perda de variação cronotrópica com manobra de Valsalva, respiração profunda e ortostatismo, entre outras. O diagnóstico definitivo é confirmado por biopsia cutânea para avaliação da densidade de fibras nervosas intraepidérmicas que se apresentam hipotrofiadas, um exame extremamente sensível para diagnóstico precoce nessa fase incipiente.

Neuropatia clínica

Fase em que as queixas clínicas da neuropatia já estão presentes. Estas podem apresentar-se na forma de neuropatia sensitivomotora simétrica distal, que é o subtipo mais comum, ou outros subtipos, como mononeuropatia e neuropatia autonômica.

Apresentação clínica

As neuropatias sensitivas e autonômicas geralmente têm início e progressão gradual, com rara regressão clínica. A progressão do quadro tende a ser mais rápida nos casos de pior controle glicêmico. Geralmente, os pacientes com diabetes melito tipo 1 apresentam maior progressão logo após o diagnóstico, com desaceleração posterior. Já portadores de diabetes melito tipo 2 têm sinais e sintomas, quando a doença é diagnosticada, cursando com progressão contínua, sendo mais grave a evolução quanto maior for o tempo de doença e pior o seu controle glicêmico.

Em contrapartida, mononeuropatias, radiculopatias e neuropatias agudas dolorosas

geralmente têm início abrupto, cursando com sintomas de curta duração, apresentando resolução posterior completa.

Existem diversas classificações descritas na literatura, sendo atualmente mais utilizadas aquelas que enfatizam a distribuição topográfica das alterações neuropáticas. As principais apresentações clínicas são descritas a seguir.

Polineuropatia simétrica distal

Trata-se da neuropatia diabética mais comum e clássica, concomitante ao acometimento motor ou sensitivo de fibras grossas, detectado pela ENMG, ou de fibras finas detectado por meio de biopsia epidérmica. Pode ser aguda ou crônica.

O envolvimento das *fibras finas* (desmielinizadas, do tipo C) inicia-se precocemente e causa sintomatologia mais intensa, com dor, parestesias, queimação, hiperalgesia, alodinia, perda de sensação tátil, térmica e dolorosa, disautonomia com desidrose, pele ressecada, rachaduras e disfunções vasomotoras com reduzido fluxo sanguíneo e membros frios. Neste estágio, o exame de monofilamento pode já estar alterado, apesar de a ENMG ainda não mostrar alterações evidentes.

O envolvimento de *fibras grossas* (mielinizadas, do tipo A) cursa com mais sinais do que sintomas. Apresenta-se com sinais de fraqueza muscular, redução da sensibilidade vibratória, diminuição da propriocepção, ataxia e redução de reflexos, com alterações presentes na análise da ENMG (Quadro 112.1). Estas alterações são potencializadoras de maior risco de quedas (cerca de 17 vezes maior risco).

As apresentações clínicas acontecem agudamente ou de maneira crônica progressiva:

- A neuropatia diabética *aguda* (menos de 6 a 12 meses de história) é mais rara, podendo ocorrer após o início do tratamento com insulina ou sulfonilureias (também conhecida como neurite insulínica). Apesar disto, sua fisiopatologia não se relaciona à ação da insulina, exógena ou endógena. São quadros de difícil controle, acometendo principalmente as fibras finas, cursando com sintomas intensos. Na maior parte das vezes, é autolimitada e melhora ao longo de 6 meses a 1 ano
- A neuropatia diabética *crônica* (> 12 meses) é o tipo mais comum. Geralmente seu início é insidioso, progressivo, simétrico e ascendente (começa com acometimento em bota e luva). Os sintomas pioram à noite e predominam em membros inferiores,

pois os nervos mais longos são afetados primeiro. Muitas vezes, a sintomatologia é resistente a diversos tipos de tratamentos, na maioria dos casos cursando com dor em queimação e alodinia.

Quadro 112.1 Características da neuropatia em fibras finas e grossas.

Disfunção nas fibras finas
Envolvimento mais precoce
Sintomatologia mais rica
Sem envolvimento motor/reflexos
ENMG silente (diagnóstico com biopsia cutânea)
Ardência/queimação ou dor lancinante (choques, pontadas)
Hiperestesia
Parestesia
Perda das sensações de dor e temperatura
Disautonomia (desidrose, secura, rachaduras)
Ulceração nos pés
Perda da dor visceral
Disfunção nas fibras grossas
Menos sintomas
Mais sinais
Perda de sensibilidade vibratória e propriocepção
Arreflexia
Ataxia, incoordenação na marcha (aumenta o risco de quedas)
Anormalidades na condução nervosa

Neuropatia focal

Geralmente é aguda, súbita, mais presente em população idosa, consequência de obstrução vascular da *vasa nervorum*, levando à isquemia do nervo com desmielinização focal aguda, ocasionando perda de força ou neuropatia dolorosa. Pode acometer nervos dos pares cranianos, especialmente os nervos cranianos II, IV, V e VI, além de comprometimento do nervo cervical, ulnar, de nervos medianos, peroneal, focal em um membro, motora proximal, entre outros.

Na maior parte das vezes é autolimitada, resolvendo-se geralmente em 2 a 3 meses, uma vez que há desmielinização focal, mas sem destruição axônica. Assim sendo, o tratamento é sintomático, até a melhora espontânea do quadro. Ainda assim, descreve-se a recorrência dos sintomas em quase 25% dos casos.

Há também outro tipo de mononeuropatia focal presente em pacientes diabéticos, secundária a traumas repetitivos e/ou compressão do nervo no seu local anatômico. É o que ocorre, por exemplo, na síndrome do túnel do carpo, com compressão do nervo mediano na tabaqueira anatômica do punho, 3 vezes mais frequente na população diabética do que na população hígida.

Outras situações descritas similares são: compressão do nervo ulnar, levando à parestesia no 4º e 5º quirodáctilos, ou compressão do nervo fibular comum concomitante a quadro clínico de "pé caído". Nestes casos, a neuropatia segue um curso gradual, progressivo, lento e sem resolução espontânea, sendo indicado o tratamento cirúrgico como tentativa de descompressão local.

Neuropatia motora proximal

Quadro de início variável, gradual ou abrupto, que afeta principalmente os idosos. Cursa com dor e/ou fraqueza em quadril e fêmur proximal, seguidos por fraqueza proximal, com dificuldade para se levantar sem apoio (manobra de "Gower" positiva).

Apresenta também mioatrofia de musculatura proximal de membros inferiores, acompanhada de fasciculações, geralmente de início unilateral, podendo progredir para quadro bilateral, condição chamada de amiotrofia diabética.

Tal situação geralmente é secundária a condições clínicas que, por sua vez, são mais prevalentes na população diabética, como polineuropatia crônica inflamatória desmielinizante, gamopatias monoclonais, vasculites e outras doenças autoimunes. No

entanto, deve-se sempre descartar doenças estruturais da coluna como causadoras do quadro, por exemplo, estenose do canal vertebral, discopatia e hérnia de disco, realizando-se exame de ressonância neuromagnética de coluna durante a investigação.

O tratamento depende da etiologia primária de cada caso, geralmente alternando-se entre uso de anti-inflamatórios não esteroides, corticoides, imunossupressores, analgesia simples, opioides, entre outros.

Neuropatia autonômica

A neuropatia autonômica está descrita no Capítulo 113 – Neuropatia Autonômica.

Diagnóstico

O diagnóstico de neuropatia diabética invariavelmente é definido como de exclusão, visto que o paciente diabético pode ser também portador de outras doenças que, isoladamente, tenham apresentação clínica semelhante ao quadro apresentado. Sabe-se que cerca de 10% das neuropatias em pacientes diabéticos são de outra etiologia.

Um bom exemplo é a deficiência de vitamina B12, presente em parcela considerável da população, especialmente em usuários de metformina por tempo prolongado. Esta deve ser pesquisada ativamente, pois muitas vezes está presente mesmo na ausência de sintomas (50% das vezes é assintomática, mas põe o paciente em risco pela insensibilidade).

Assim, o diagnóstico de neuropatia diabética define-se após a comprovação de, pelo menos, duas alterações associadas (sinais, sintomas ou alterações em testes) e após a exclusão de outras causas.

O processo diagnóstico da neuropatia passa pelas seguintes etapas:

- Anamnese detalhada: caracterização precisa dos sintomas
- Exame físico direcionado: deve-se realizar no mínimo dois dos chamados testes de rastreio, pois o uso de dois testes confere 87% de sensibilidade para detecção de neuropatia:
    - Monofilamento de Semmes-Weinstein 10 g: há atualmente vários protocolos diferentes orientando opções de pontos a serem testados. Um exemplo é o protocolo de quatro pontos, que orienta testar a sensibilidade sob o hálux e sob

o 1º, 3º e 5º metatarso de cada pé

- Diapasão 128 Hz: deve-se testar a sensibilidade vibratória sobre proeminências ósseas, como o hálux e o maléolo medial
- Discriminação de dois pontos
- Sensibilidade térmica: para diferenciar o frio do quente
- Sensibilidade dolorosa: para diferenciar a sensação do toque de um pino *versus* de um palito sob os pés
- Propriocepção
- Reflexos tendinosos: aquileu, patelar e tricipital
- Sinal de Tinel: percussão de nervos periféricos, com sinal positivo quando há sensação de choque relatada
- Estes sinais e sintomas devem ser pontuados conforme o Quadro 112.2 para diagnosticar e estratificar o grau de risco da neuropatia diabética, caso presente.

- ENMG: o principal achado na neuropatia diabética é a perda axônica, que se traduz em redução da amplitude do impulso nervoso à ENMG, tanto de impulsos sensitivos quanto motores. Há também redução da velocidade de condução do impulso pelas fibras, consequência do dano à bainha de mielina dos axônios (desmielinização), sendo este menos comum que a perda axônica
- Biopsia de nervo ou de pele superficial: quantifica a concentração de fibras nervosa epidérmicas. É um exame de alta sensibilidade, importante para exclusão de diagnósticos diferenciais
- Exclusão de outras causas de neuropatia, responsáveis por 10% das neuropatias em diabéticos:
    - Dosagem de vitamina B12 e ácido fólico
    - Dosagem de hormônio tireoestimulante (TSH), para excluir tireoidopatias
    - Sorologia para vírus da imunodeficiência humana (HIV) e hepatites virais B e C
    - Eletroforese de proteínas séricas
    - Excluir neuropatia por uso de álcool
    - Vasculites

Quadro 112.2 Escores de sintomas neuropáticos.

Escore de sintomas neuropáticos (ESN)		
1. O(A) senhor(a) tem experimentado dor ou desconforto nas pernas?	( ) Se não, interromper a avaliação ( ) Se sim, continuar a avaliação	
2. Que tipo de sensação mais te incomoda? (descrever os sintomas se o paciente não citar nenhum destes)	( ) Queimação, dormência ou formigamento ( ) Fadiga, cãibras ou prurido	2 1
3. Qual é a localização mais frequente deste sintoma descrito?	( ) Pés ( ) Panturrilha ( ) Outra localização	2 1 0
4. Existe alguma hora do dia em que este sintoma descrito aumenta de intensidade?	( ) Durante a noite ( ) Durante o dia e a noite ( ) Apenas durante o dia	2 1 0
5. Este sintoma já o(a) acordou durante a noite?	( ) Sim ( ) Não	1 0
6. Alguma manobra que o(a) senhor(a) realiza é capaz de diminuir este sintoma? (descrever as manobras para o(a) paciente se ele(a) não citar nenhuma)	( ) Andar ( ) Ficar de pé ( ) Sentar ou deitar	2 1 0

Classificação		
Leve	Moderada	Grave
3 – 4	5 – 6	7 – 9

Escore de sinais neuropáticos			
		Direito	**Esquerdo**
Reflexo aquileu		( ) Presente – 0 ( ) Ausente – 2	( ) Presente – 0 ( ) Ausente – 2

Sensação	Vibratória	( ) Presente – 0 ( ) Reduzido/Ausente – 1	( ) Presente – 0 ( ) Reduzido/Ausente – 1
	Dolorosa	( ) Presente – 0 ( ) Reduzido/Ausente – 1	( ) Presente – 0 ( ) Reduzido/Ausente – 1
	Térmica	( ) Presente – 0 ( ) Reduzido/Ausente – 1	( ) Presente – 0 ( ) Reduzido/Ausente – 1
Escore de comprometimento neuropático			
Classificação			
Leve		Moderada	Grave
3 – 5		6 – 8	9 – 10
Neuropatia periférica			
Sinais		**Sintomas**	
Leve		Moderado	
Moderado		Ausente ou presente	

- Porfiria
- Doença de Lyme
- Intoxicação por metais pesados
- Medicamentosa: quimioterapia, terapia antirretroviral (TAARV), isoniazida
- Amiloidose
- História familiar.

Rastreio

Quando rastrear?

- Diabetes melito tipo 1: após 5 anos de diagnóstico ou na puberdade, e depois anualmente
- Diabetes melito tipo 2: ao diagnóstico, e depois anualmente.

Como rastrear?

Deve-se fazer o rastreio da neuropatia diabética com a anamnese direcionada para a presença de sintomatologia típica associada a pelo menos dois dos testes de rastreio detalhados anteriormente (p.ex., o monofilamento e o diapasão).

Manejo clínico

Inicialmente, e prioritariamente, como em todas as complicações diabéticas, entende-se que o tratamento esteja nos controles glicêmico, lipídico e pressórico rigorosos, capazes de atenuar a progressão da clínica do paciente.

Medicamentos atuantes nas vias fisiopatológicas da neuropatia

Inibidores da aldose redutase. Atuam reduzindo o fluxo da glicose pelas vias dos polióis, dessa maneira diminuem o consumo de nicotinamida adenina dinucleotídio fosfato reduzida (NADPH), aumentando a reciclagem dos antioxidantes celulares e reduzindo o estresse oxidativo intracelular. Há muitos fármacos em estudo que atuam nessa via, porém com resultados ainda modestos. O fluxo aumentado pela via dos polióis comprovadamente reduz a velocidade de condução do nervo na ENMG. Por exemplo: tolrestate (saiu do mercado por toxicidade hepática), zopolrestate, fidarestate, epalrestate e zenarestate.

Ácido alfalipoico (ou ácido tióctico). É cofator da enzima piruvato desidrogenase, responsável pela conversão de piruvato em acetilcoenzima A (acetil-CoA), e esta atua como intermediária no ciclo de Krebs, produzindo NADH para a cadeia de transporte de elétrons. Ao melhorar a ação dessa enzima, o ácido alfalipoico consegue reduzir os intermediários que se acumulam na via glicolítica, causadores de complicações microvasculares no diabetes melito. Assim, há redução das espécies reativas de oxigênio (ROS) e do estresse oxidativo da célula. Estudos demonstram que essas ações levam à melhora clínica e eletrofisiológica em casos de neuropatia somática e autonômica do diabetes melito após cerca de 2 anos de uso. Por exemplo, ácido tióctico (Thioctacid HR® 600 mg): um comprimido em jejum 30 min antes do café da manhã.

Ativadores da transquetolase. Ativando a via da transquetolase, desvia-se a frutose-6-fosfato e o gliceraldeído-3-fosfato para a via das pentoses, evitando que se acumulem e estimulem as vias “nocivas”, como a das hexosaminas ou a da PKC

(proteinoquinase C), evitando, dessa maneira, a formação de compostos avançados de glicosilação (AGES). Por exemplo: benfotiamina (Milgamma® 150 mg): deve-se iniciar o tratamento com dois comprimidos (300 mg) 2 vezes ao dia, durante 30 dias, seguido de redução na dose para um comprimido (150 mg), 2 vezes ao dia.

Ácido gamalinolênico. Precursor de um dos principais constituintes da membrana fosfolipídica neuronal. O uso de doses suplementares de ácido linolênico mostrou melhora clínica em alguns estudos. Por exemplo: óleo de prímula (6 g contêm aproximadamente 480 mg de ácido linolênico).

Inibidores da PKC. O uso de inibidor específico dessa proteína, envolvida diretamente na via relacionada com a patogênese das complicações diabéticas, apresentou benefício clínico em alguns estudos, ainda sem confirmação de seu benefício. Por exemplo: roboxistaurina.

Aminoguanidina. Inibidor da formação de AGES. Mostrou benefício clínico em alguns estudos, mas ainda não há confirmação clara de benefício.

Medicamentos sintomáticos

Diversas classes de medicamentos podem ser utilizadas para o controle da sintomatologia da neuropatia dolorosa. Não existe ainda um consenso sobre qual medicação é a melhor para o controle da dor nesses pacientes, e vários consensos já foram publicados. O ideal é avaliar o perfil de cada paciente, tanto de sintomatologia como de contraindicações e comorbidades associadas. Os anticonvulsivantes (pregabalina, gabapentina), tricíclicos (amitriptilina) e antidepressivos inibidores da receptação de serotonina e norepinefrina (duloxetina, venlafaxina) são considerados as medicações de primeira linha atualmente, a depender do perfil do paciente.

- Anticonvulsivantes:
  - Pregabalina (Lyrica®, comprimidos de 75 e 150 mg): dose inicial de 75 mg 1 vez ao dia e, de acordo com a clínica, progressão até a dose máxima de 300 mg, 2 vezes ao dia
  - Gabapentina (comprimidos de 300 e 400 mg): inicia-se com a dose de 300 mg, e dose potencialmente efetiva mínima é de 1.200 mg ao dia (dividida em três a quatro vezes diárias), progredindo até a dose de 3.600 mg ao dia
  - Carbamazepina (comprimidos de 200 e 400 mg): dosagem inicial de 100 mg a 20

mg/dia, sendo a dosagem efetiva de 200 a 400 mg, 3 vezes ao dia
    - Outros: oxcarbamazepina (análogo estrutural da carbamazepina), lamotrigina, valproato e topiramato
    - Os anticonvulsivantes, no geral, são contraindicados nos casos de insuficiência renal ou insuficiência hepática, e podem causar efeitos colaterais, como sonolência, sedação, edema e ganho de peso
- Antidepressivos tricíclicos: apresentam boa resposta no controle dos sintomas, principalmente imipramina e amitriptilina, porém também têm muitos efeitos colaterais, incluindo sintomas anticolinérgicos. São contraindicados em pacientes com doença cardiovascular estabelecida e neuropatia autonômica, pelo risco maior de morte súbita:
    - Amitriptilina: é a mais utilizada, em doses de 25 a 100 mg ao dia
    - Nortriptilina: 25 a 100 mg ao dia
    - Imipramina: 50 a 300 mg ao dia
    - Clomipramina: 50 a 250 mg ao dia
- Inibidores de receptação de serotonina e norepinefrina (SNRI):
    - Duloxetina: dosagem inicial de 60 mg ao dia, progredindo para doses de 150 mg 300 mg, 3 vezes ao dia
    - Venlafaxina: dose inicial de 37,5 mg ao dia, evoluindo para dose de até 75 mg, 2 vezes ao dia
    - Estes tipos de antidepressivos são contraindicados nos casos de insuficiência renal, hepática e glaucoma.
- Inibidores de recaptação de serotonina:
    - Paroxetina
    - Citalopram
    - Os demais não mostraram benefício até o momento nos estudos
- Analgésicos opioides: para os casos de falha, mesmo na combinação de medicament das classes anteriores. Por exemplo, tramal, codeína, oxicodona e morfina.

Outras medicações

- Capsaína tópica: é um derivado da pimenta que leva à depleção axônica da substânc P, um neurotransmissor utilizado pelas fibras do tipo C. É indicado o uso da

substância na região com sintomas neuropáticos. Inicialmente, pode haver exacerbação dos sintomas, com melhora em alguns casos depois de 2 a 3 semanas de uso, sendo costumeiramente indicado o uso por até 8 semanas. Os resultados ainda são inconsistentes

- Clonidina tópica: age inibindo o estímulo simpático, que potencializa a transmissão sensibilidade dolorosa pelas fibras do tipo C
- Bloqueio de nervo com lidocaína
- Eletroterapia
- Acupuntura.

Sugestões de leitura

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2015 (position statement). *Diabetes Care.* 2015;38(suppl 1).

Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Associatior *Diabetes Care.* 2005;28(956).

Callaghan BC et al. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol.* 2012;11(521).

Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: mechanisms to management *Pharmacol Ther.* 2008;120(1).

Feldman EL, McCulloch DK. Treatment of diabetic neuropathy. *UptoDate.*

Freeman R. O sistema nervoso e o diabetes. In: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith I *Joslin – Diabetes mellitus.* 14.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009.

Vinik AL et al. Diabetic neuropathy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013;42(747).

113

Neuropatia Autonômica

Introdução

A neuropatia autonômica diabética é um tipo de neuropatia diabética que cursa com acometimento de fibras nervosas autonômicas. Estas são fibras finas, desmielinizadas, do tipo C, tanto simpáticas quanto parassimpáticas. A neuropatia autonômica diabética é secundária aos mesmos mecanismos fisiopatológicos das outras complicações microvasculares explicadas no Capítulo 109, baseadas no estresse oxidativo e no aumento das espécies reativas de oxigênio (ROS).

Epidemiologia e fisiopatologia

A prevalência real da neuropatia autonômica diabética é alta, porém muitas vezes, devido ao diagnóstico tardio, esses números são subestimados.

A presença de neuropatia autonômica atua como forte fator preditor de doença cardiovascular, sendo que os pacientes acometidos têm mortalidade muito maior, tanto para doenças cardiovasculares quanto para outras causas, especialmente para nefropatia. Dessa maneira, o rastreio e o diagnóstico precoce são essenciais.

A neuropatia autonômica pode acometer o sistema nervoso autônomo de qualquer parte do corpo. Geralmente, os sistemas mais acometidos são o cardiovascular, sudomotor, pupilar e metabólico, e os tratos gastrintestinal e geniturinário.

Acomete inicialmente o nervo vago, que é um nervo parassimpático, uma vez que este é o maior nervo autônomo do corpo. Por isso, a disautonomia costuma iniciar-se com lesão do sistema parassimpático, evoluindo para comprometimento do sistema simpático.

Clinicamente, apesar de o acometimento ser geralmente precoce durante a evolução de um paciente diabético, a maioria dos pacientes são inicialmente assintomáticos,

estabelecendo a chamada fase pré-clínica.

De maneira geral, pacientes com neuropatia autonômica diabética devem ter seu controle glicêmico não tão intensivo, uma vez que, em razão do alto risco cardiovascular que esses pacientes apresentam, os eventos de hipoglicemia passam a ser ainda mais deletérios para esses pacientes, podendo levar inclusive a maior mortalidade. A exceção seria os pacientes com quadros de neuropatia autonômica inicial, que potencialmente ainda podem sofrer reversão quando instituído controle metabólico adequado (glicêmico, lipídico e pressórico). Portanto, a melhora no perfil metabólico do paciente atua como método de prevenção da neuropatia autonômica e das suas diversas complicações.

Disautonomia cardiovascular

Geralmente o sistema cardiovascular é o primeiro sistema a ser acometido em pacientes com neuropatia autonômica diabética. A prevalência de disautonomia cardiovascular varia de 2,5 a 50%, dependendo dos critérios diagnósticos utilizados, da idade do paciente e da duração do diabetes melito. Não é comum o acometimento de outros sistemas sem antes haver comprometimento cardiovascular. Inclusive, sugere-se reavaliar o diagnóstico de neuropatia autonômica de etiologia diabética em pacientes que apresentam disautonomia, quando a avaliação complementar mostrar ausência de acometimento do sistema cardiovascular pela análise espectral.

A presença de neuropatia autonômica cardiovascular associa-se a grande morbidade e mortalidade. Causa um aumento de 2 a 3 vezes em número de eventos cardiovasculares, como infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular cerebral (AVC), além de estar associada a maior incidência de morte súbita e de alterações eletrocardiográficas, como presença de QT longo. Tais alterações implicam em aumento de 5 vezes na mortalidade geral, além de maior risco de desenvolvimento de nefropatia e de outras complicações microvasculares.

Como em qualquer neuropatia autonômica, o comprometimento cardiovascular inicia-se no sistema parassimpático, com lesões de fibras nervosas que inervam o coração e os vasos sanguíneos, levando a quadro clínico variável e progressivo caracterizado por:

- Taquicardia de repouso
- Perda da variabilidade da frequência cardíaca (FC) que ocorre durante o ciclo respiratório e durante manobras como Valsalva e ortostase
- Intolerância ao exercício físico por baixas respostas cronotrópica e pressórica
- Vasodilatação periférica
- Perda da resposta pressórica às manobras de *handgrip*
- Perda do descenso noturno da pressão arterial (PA)
- Maior labilidade pressórica: maior necessidade de medicações vasoativas em cirurgias, pois os indivíduos não conseguem compensar a vasodilatação induzida por anestésicos
- Hipotensão ortostática
- Isquemia assintomática ou com sintomas atípicos (IAM silencioso).

É importante ressaltar que a hipotensão ortostática, definida pela queda de 20 mmHg na PA sistólica ou de 10 mmHg na PA diastólica após 2 min em pé, é um sinal de neuropatia autonômica cardiovascular grave, uma vez que reflete comprometimento neuronal do sistema nervoso simpático, além do parassimpático. Essa situação deve ser tratada se for sintomática, e se torna um tratamento difícil e desafiador na prática clínica, uma vez que é necessário tratar a hipotensão quando o paciente fica em pé sem induzir hipertensão nos momentos em que ele se deita.

Como nas demais situações, o diagnóstico diferencial é essencial, sendo importante a exclusão de situações como desidratação (que também pode causar taquicardia de repouso e hipotensão ortostática), ação insulínica (a insulina induz leve ação vasodilatadora causadora de discreta hipotensão), feocromocitoma, síndrome carcinoide, insuficiência cardíaca congestiva, hipotensão ortostática idiopática, insuficiência adrenal, medicações, entre outras.

Exames complementares para diagnóstico de neuropatia autonômica cardiovascular diabética | Análise espectral

A avaliação precoce e específica da disautonomia cardiovascular deve ser feita por meio de um exame complementar chamado de análise espectral, considerado o padrão-ouro para esse diagnóstico. É um exame capaz de diagnosticar precocemente as alterações secundárias à disautonomia.

Sua interpretação consiste na avaliação de seis parâmetros diferentes, que buscam avaliar as diferentes alterações descritas anteriormente. Os seis parâmetros avaliados na análise espectral são:

1. FC de repouso: se acima de 100 bpm, considera-se a FC de repouso anormal, por comprometimento do parassimpático. Essa costuma ser a primeira alteração autonômica cardiovascular na disautonomia diabética
2. Variação respiratória da FC, com o paciente respirando tranquilamente ao longo de min. Calcula-se o intervalo entre as ondas RR do eletrocardiograma (ECG) na inspiração e divide-se o resultado pelo mesmo intervalo RR à expiração. As medidas de variabilidade da FC podem ser avaliadas pelo cálculo de índices com base em operações estatísticas – diferenças entre as médias dos intervalos RR normais, desvio padrão dos intervalos R-R normais, coeficiente de variação, diferença entre a máxima e a mínima frequência cardíaca – e pela razão das duas frequências
3. FC em ortostase. Em indivíduos normais, geralmente ocorre um aumento de FC após ter se levantado (com pico aproximadamente após 15 batimentos), seguido de desaceleração na FC, que ocorre com nadir por volta do 30º batimento. No entanto, no indivíduo diabético com disautonomia cardiovascular, essa desaceleração pode não ocorrer. Assim, calcula-se uma razão entre o maior intervalo RR, que geralmente ocorre cerca de 30 batimentos depois que o paciente se levanta e fica em ortostase, e o menor intervalo RR, que costuma ficar em torno do 15º batimento após o indivíduo ter se levantado. Caso se note que não está havendo a desaceleração esperada na FC, considera-se o teste alterado
4. Manobra de Valsalva. Deve-se manter o paciente em expiração forçada, definida por pressão de 40 mmHg, mantida por pelo menos 15 s. Calcula-se o intervalo RR mais longo no ECG, que normalmente ocorre na fase de bradicardia final, que se dá ao soltar a expiração, dividido pelo intervalo RR mais curto, presente no momento de taquicardia máxima, ocorrida na fase de esforço máximo. A resposta ao teste é dada pela relação entre a FC máxima (no auge do esforço) e a FC mínima (ao soltar a expiração)
5. Hipotensão ortostática, aferida após 2 min em posição ortostática. O resultado é tido como anormal se houver queda superior a 20 mmHg na PA sistólica ou maior que

10 mmHg na PA diastólica. Se alterada, já denota disautonomia cardiovascular grave, por comprometimento do sistema nervoso simpático

6. Manobra de *handgrip* (contração isométrica sustentada). O paciente deve apertar un dinamômetro por cerca de 5 min, utilizando 30% da força máxima possível. Após esse período, é medida a PA no outro braço. Se a PA medida após esta manobra aumentar 16 mmHg em relação à PA basal, o resultado é normal; se houver incremento inferior a 10 mmHg, o resultado é anormal.

Interpretação do teste de análise espectral

A presença de um parâmetro alterado é interpretada como neuropatia incipiente. Dois ou três parâmetros alterados são caracterizados como neuropatia estabelecida. Quatro ou mais parâmetros alterados ou presença de hipotensão postural, mesmo isoladamente, já são considerados como neuropatia autonômica cardiovascular grave.

Isoladamente, a presença de alteração na manobra de *handgrip* e o achado de hipotensão postural são os dois testes que melhor avaliam o acometimento do sistema nervoso simpático, que costuma ser o acometimento mais tardio e, portanto, denota um grau de comprometimento autônomo mais grave.

Outros testes que podem sugerir disautonomia cardiovascular diabética

- Avaliação do intervalo QT no ECG, cujo alargamento parece ser muitc subdiagnosticado e correlacionado positivamente com aumento do risco de morte súbita
- Avaliação do *tilt test*.

Manejo clínico específico para a disautonomia cardiovascular

- Evitar desidratação, eventualmente suspendendo diuréticos e fármacos que possam exacerbar o quadro
- Uso de meias elásticas
- Deve-se evitar o banho quente, que é um potencial causador de vasodilatação e hipotensão
- Cuidados na mudança de decúbito: orienta-se o paciente a levantar-se devagar, permanecer sentado antes de se levantar completamente da cama, mudança postural

lenta, manter as pernas cruzadas ao se levantar e realizar dorsiflexão dos pés antes de se levantar
- Em casos graves: associação de tratamento medicamentoso com fludrocortisona para hipotensão e betabloqueadores (cardiosseletivos) para taquicardia.

Neuropatia gastrintestinal

O acometimento do sistema nervoso controlador do trato gastrintestinal pode apresentar quadro clínico diverso, acometendo vários órgãos, sendo as principais complicações descritas a seguir.

Esofagopatia. As principais manifestações clínicas da esofagopatia produzem sinais e sintomas como dismotilidade, disfagia, sintomas de refluxo, aspirações e acalasia esofágica. Esse acometimento é em geral diagnosticado por exames complementares, como endoscopia digestiva alta (EDA), manometria esofágica e esofagograma. O tratamento dessas complicações é feito com o uso de medicações sintomáticas.

Gastroparesia. Pode ter manifestações clínicas extremamente variáveis com sintomatologia, como dispepsia, sensação de empachamento pós-prandial, saciedade precoce, anorexia, náuseas e vômitos, além de controle glicêmico errático pós-prandial. A complicação mais comum é a "bradigastria" com espasmo do piloro. No entanto, há a possibilidade rara de complicação oposta com "taquigastria", levando ao rápido esvaziamento do conteúdo gástrico. O diagnóstico destas complicações é realizado com o uso da cintilografia de esvaziamento gástrico. O tratamento é baseado no controle de sintomas, com medicamentos procinéticos (metoclopramida e domperidona), na orientação quanto à alimentação fracionada, evitando alimentos gordurosos e medicamentos que possam piorar o quadro clínico (bloqueadores dos canais de cálcio, clonidina, drogas anticolinérgicas, exenatide, liraglutida, pramlintide). Em pacientes que apresentam variação de glicemia pós-prandial devido à gastroparesia, deve-se indicar retardar a aplicação da insulina rápida ou ultrarrápida para depois da refeição, em vez de antes, caso haja hipoglicemia pós-prandial.

Enteropatia. É uma complicação causadora de alteração no hábito intestinal, que pode variar de diarreia a constipação intestinal. O diagnóstico é clínico e firmado apenas quando excluídas outras causas para ambas as situações. No caso de diarreia,

deve-se pesquisar especificamente alterações secundárias ao uso de metformina ou acarbose, além de doenças como: doença celíaca, doenças inflamatórias intestinais, intolerância à lactose, supercrescimento bacteriano e insuficiência pancreática exócrina, entre outras. O tratamento específico possível para ambos os quadros são medicamentos para o controle de sintomas. Para a diarreia, há indicação de uso de medicações como loperamida (até 16 mg/dia), além de orientações nutricionais como ingerir bastante fibra e evitar lactose e glúten, que facilitam a passagem do bolo fecal. Em casos mais graves, o uso de colestiramina e enzimas pancreáticas pode ser indicado, bem como o uso de antibióticos em casos de supercrescimento bacteriano secundário à neuropatia. Neste caso, indicam-se cursos semanais a cada 3 a 4 semanas de antibióticos, como metronidazol, ciprofloxacino, eritromicina, sulfametoxazol associado à trimetoprima, entre outros. Para casos refratários, usar codeína (60 mg, 4 vezes/dia), clonidina (0,3 mg, 2 vezes/dia) e octreotida (50 mg, via subcutânea, 2 vezes/dia). Para quadros de constipação intestinal, deve-se dar orientações quanto ao aumento da ingesta hídrica e maior ingestão de fibras. Em casos mais graves, pode-se indicar o uso de laxantes. Mais raramente, casos graves de enteropatia secundária ao diabetes podem cursar com incontinência fecal.

Disautonomia de trato geniturinário

A disautonomia diabética no trato geniturinário pode se manifestar de diversas maneiras, sendo as principais descritas a seguir.

Bexiga neurogênica. Ocorre quando se perde o controle aferente da bexiga e, consequentemente, a capacidade de senti-la distendida, levando ao aumento da capacidade vesical, que cursa com distensão vesical – eventualmente a bexiga se torna palpável ao exame físico – até quadros de bexigoma. Além disso, a desnervação das fibras somáticas do nervo pudendo e das fibras simpáticas do hipogástrio levam à desnervação dos esfíncteres ureterais interno e externo, cursando com ausência do relaxamento esfincteriano e diurese por transbordamento. Neste cenário, passa a haver resíduo vesical pós-miccional superior a 150 mℓ e, como consequência direta, maior risco de infecção urinária de repetição, além de hidronefrose e maior risco de insuficiência renal crônica. Nestes casos, indica-se a realização de manobra de esvaziamento vesical (chamada de manobra de Credê), orientação quanto à

autocateterização vesical intermitente para os casos de retenção urinária, além do uso de medicamentos parassimpaticomiméticos, como betanecol, e alfabloqueadores, como doxasozina, para evitar quadros de retenção urinária aguda.

Disfunção erétil. É uma complicação frequente na população de pacientes diabéticos. Está presente em 50 a 75% dos pacientes. Decorre de um conjunto de fatores, como a presença de neuropatia autonômica, neuropatia periférica, vasculopatia, ação de medicamentos, fatores psicológicos, descontrole glicêmico, entre outros. Devido a presença de diversos componentes em sua etiologia, a disfunção erétil é reconhecida como marcador de risco cardiovascular no diabetes melito. Para o correto diagnóstico, é necessária a exclusão de outras causas possíveis de disfunção erétil, como hipogonadismo (frequente em indivíduos obesos), hiperprolactinemia, tireoidopatia e causas psicogênicas. Trata-se de um diagnóstico etiológico de exclusão. O tratamento da disfunção erétil pela neuropatia diabética autonômica inicia-se com o controle e a eventual suspensão de drogas associadas à disfunção erétil, a otimização do controle glicêmico, além do tratamento empírico com medicamentos inibidores da fosfodiesterase do tipo 5 (sildenafila, tadalafila etc.), que podem ajudar cerca de 70% dos pacientes diabéticos com essa complicação. Deve-se destacar a contraindicação dessa classe de medicamentos em pacientes em uso de nitratos ou com doença cardiovascular grave que contraindique a realização de atividade física moderada a intensa. Tratamentos urológicos mais específicos, como injeção de prostaciclina no corpo cavernoso e próteses penianas, podem ser utilizados de acordo com a clínica.

Ejaculação retrógrada. Quando o sêmen flui em direção à bexiga.

Disfunção sexual feminina. Caracterizada por diminuição da libido, redução da lubrificação vaginal e dispareunia. Diagnóstico clínico que depende da investigação direcionada, sendo muitas vezes subdiagnosticada. Neste caso está indicado o uso de lubrificantes vaginais, se necessário, além de controle glicêmico rigoroso.

Disfunção autonômica no sistema sudomotor

A disfunção autonômica no sistema sudomotor caracteriza-se por:

- Hiperidrose de tronco
- Hiperidrose gustatória

- Anidrose de extremidades: caracterizada por pele seca em membros inferiores, presença de rachaduras, descamações, crostas na epiderme, além de perda de pelos distais, condição que aumenta o risco de infecções locais e serve de marcador ao exame físico para presença de neuropatia. O tratamento é realizado com orientações gerais e hidratação. Para mais detalhes, ver o Capítulo 114 – Pé Diabético e Artropatia de Charcot.

Vasodilatação de extremidades. Pode cursar com aumento de temperatura em membros inferiores, pé de Charcot e aumento de osteoclastogênese com consequente osteopenia em membros inferiores.

Disautonomia pupilar

A disautonomia pupilar cursa com:

- Perda da motilidade intrínseca da pupila, caracterizada como pupilas de Argyl Robertson. É necessária a realização de diagnóstico diferencial com sífilis como etiologia, possível causadora deste tipo de alteração pupilar
- Perda da midríase no escuro, gerando reduzida acuidade visual noturna.

Hipoglicemia neuropática

A hipoglicemia neuropática (HAAF) é uma complicação de grande morbidade caracterizada por diminuição na descarga adrenérgica, associada a reduzido incremento do glucagon e dos hormônios contrarregulatórios diante da diminuição da concentração sérica de glicose.

Com a perda da resposta adrenérgica, o paciente passa a apresentar apenas sintomas neuroglicopênicos e, consequentemente, passa a ter hipoglicemias assintomáticas recorrentes e quadro de maior morbidade em decorrência da falência contrarregulatória.

Além disso, a HAAF associada à disautonomia cardiovascular torna o quadro ainda mais grave, com indicação de alvos glicêmicos mais altos, buscando evitar novos episódios de hipoglicemia, potencialmente deletéria ao sistema nervoso central.

Sugestões de leitura

Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC *et al.* Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005;28:956.

Freeman R. O sistema nervoso e o diabetes. In: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith R *Joslin – Diabetes melito*. 14. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009.

Ko SH, Park SA, Cho JH *et al.* Progression of cardiovascular autonomic dysfunction in patients with type 2 diabetes: a 7-year follow-up study. *Diabetes Care.* 2008;31(1832).

Stevens MJ. Diabetic autonomic neuropathy. *UptoDate*.

Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE *et al.* Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005;352(341).

Ziegler D. Cardiovascular autonomic neuropathy: clinical manifestations and measurement. *Diabetes Reviews*. 1999;7(342).

114

Pé Diabético e Artropatia de Charcot

Introdução

As alterações no pé do paciente diabético são resultado da combinação entre neuropatia periférica, doença vascular, deformidades e traumas locais não percebidos, sendo esta a complicação crônica mais prevenível do diabetes melito.

Entre as diferentes complicações clínicas presentes neste quadro complexo inclui-se a presença de úlceras, doença arterial periférica, gangrenas, deformidades e neuroartropatia de Charcot, culminando muitas vezes em necessidade de amputação do membro afetado.

Epidemiologia

A incidência de complicações iniciais, como úlceras, nos pés de pacientes diabéticos varia de 5 a 10% da população diabética. Dos indivíduos com úlcera, cerca de 1% necessita de amputação do membro acometido, transformando o diabetes na principal causa de amputação não traumática de membros inferiores em adultos no mundo. A grande maioria das amputações, cerca de 80% dos casos, é precedida por úlcera.

Fatores de risco para o pé diabético

- Neuropatia diabética periférica: principal fator permissivo para ulceração. Inclui diversos componentes, como:
  - Alterações de sensibilidade: comprometimento gradual e progressivo das fibras sensitivas, causando insensibilidade térmica e dolorosa e perda da sensibilidade protetora plantar e da propriocepção
  - Neuropatia motora: ataxia e incoordenação motora (aumenta em 17 vezes o risco

de quedas), fraqueza e/ou hipotrofia da musculatura dos pés, causando retração/deformidades nos dedos e padrão da marcha

  - Neuropatia autonômica: alterações nas glândulas sudoríparas, causando ressecamento da pele, hiperqueratose, fissuras e calos. Isso favorece lesão de continuidade e infecções locais. Além disso, pode resultar em instabilidade postural e favorecer quedas

- Doença vascular periférica: está presente em até 50% dos pacientes com úlceras. Raramente contribui de forma isolada para o desenvolvimento de ulcerações, porém quando associada ao quadro de neuropatia, dificulta a cicatrização de lesões e favorece o surgimento de novas feridas. Além disso, a doença vascular periférica atua como fator de risco independente para maior mortalidade, devido à sua associação com doença arterial coronariana
- Alteração da biomecânica, limitação da mobilidade articular, deformidades, calosidades, proeminências ósseas e neuroartropatia de Charcot
- Trauma local: decorrentes de quedas, acidentes, andar descalço e uso de sapatos inapropriados
- Tempo de duração do diabetes melito e controle glicêmico inadequado
- História prévia de ulceração e amputação
- Doenças associadas: retinopatia (deficiência visual promove o aumento de feridas n pés e dificuldade para reconhecê-las, com diagnóstico apenas em fase avançada), nefropatia (principalmente em pacientes dialíticos), dislipidemia e hipertensão arterial
- Condições socioeconômicas inadequadas, como morar sozinho ou dificuldade de acesso a serviços de saúde
- Infecções locais, como micoses interdigitais e onicomicoses
- Tabagismo.

Fisiopatologia do pé diabético

A formação de úlceras nos pés do paciente diabético é decorrente de uma tríade de fatores: insensibilidade, deformidades e trauma. A neuropatia periférica diabética é o fator permissivo inicial para desencadear o processo. Ela promove perda de

sensibilidade, deformidades e limitação da mobilidade articular, também desencadeada por deposição de produtos avançados da glicação tardia (AGE), alterando a biomecânica do pé e formando áreas de alta pressão (Figura 114.1).

Nas áreas acometidas, formam-se calosidades, que agravam ainda mais a sobrecarga de pressão. O trauma repetitivo promove hemorragias subcutâneas em áreas de maior pressão que, com o tempo, se rompem e formam úlceras.

Portanto, situações de trauma, agudo ou repetitivo, e as alterações biomecânicas pregressas atuam como fatores desencadeadores da ulceração. A associação das úlceras com a presença de doença arterial periférica acelera o processo, dificultando a cicatrização. Após o estabelecimento das lesões, infecções secundárias podem complicar e agravar o quadro.

Tipos de úlceras em pés diabéticos

Neuropáticas (60% dos casos). Ocorrem em áreas de maior pressão, como no antepé e nas proeminências de cabeças dos metatarsos. Normalmente são indolores e associadas a calosidades, pele seca, fissuras e rachaduras, veias dorsais dilatadas, hiperemia e deformidades locais. A base da úlcera contém tecido granuloso e clinicamente o paciente apresenta pulsos palpáveis, com ausência ou redução dos reflexos tendinosos profundos.

Isquêmicas (10% dos casos). Localizam-se geralmente nas extremidades dos dedos ou nas laterais dos pés, costumam ser dolorosas e associadas a pele cianótica, unhas atrofiadas e micóticas, pulsos diminuídos, veias colabadas e palidez do membro. São úlceras com margens irregulares, não exsudativas, podendo apresentar tecido necrótico em quadro inicial. Diferentemente das úlceras neuropáticas, calos e deformidades podem estar ausentes.

Figura 114.1 Processo de surgimento das úlceras nos pés diabéticos. Adaptada de Boulton *et al*., 2013.

Neuroisquêmicas (30% dos casos). São úlceras com características mistas, neuropáticas e isquêmicas. A clínica depende de qual é o fator fisiopatológico predominante.

Avaliação das úlceras

Diante de uma lesão ulcerosa em paciente diabético, alguns dados devem ser analisados para o diagnóstico correto e melhor tratamento do paciente, incluindo:

- Tamanho: medir e anotar as dimensões da úlcera
- Profundidade: quanto mais profunda, maior é o risco de osteomielite
- Localização: importante, pois ajuda a definir a base fisiopatológica
- Tempo de evolução: aguda ou crônica
- Presença de sinais e sintomas de infecção: podem estar mascarados pela presença de neuropatia e isquemia.

Atualmente, existem vários sistemas diferentes para a classificação de úlceras em pé diabético (Tabelas 114.1 e 114.2). Estes consideram diversos fatores, como

profundidade, presença de isquemia ou de infecção, entre outros. Dessa maneira, o ideal é anotar em prontuário todas as características da úlcera a cada consulta, buscando melhor comparação evolutiva ou mesmo registrar a evolução com fotografias, se possível.

Os quadros infecciosos podem ser classificados em:

- Grau 1 ou ausente: sem sinais flogísticos ou secreção
- Grau 2 ou leve: presença de dois ou mais sinais flogísticos, com infecção limitada à pele ou ao tecido subcutâneo superficial e área de celulite periúlcera de até 2 cm

Tabela 114.1 Classificação de úlceras em pé diabético de Meggit-Wagner.

Grau	Estágio
0	Lesões pré-ulcerativas (risco elevado)
1	Úlcera superficial, sem infecção clínica
2	Úlcera profunda ± celulite
3	Úlcera profunda com osteomielite ou formação de abscesso
4	Gangrena localizada (antepé)
5	Gangrena generalizada

Tabela 114.2 Classificação de úlceras em pé diabético da Universidade do Texas.

Estágio	Grau 0	Grau 1	Grau 2	Grau 3
A	Lesões pré-ulcerativas ou pós-ulcerativas completamente epitelizadas	Úlcera superficial	Úlcera que acomete estruturas profundas (tendões, cápsulas)	Osteomielite ou acometimento de articulação
B	Infecção	Infecção	Infecção	Infecção

C	Isquemia	Isquemia	Isquemia	Isquemia
D	Infecção e isquemia	Infecção e isquemia	Infecção e isquemia	Infecção e isquemia

- Grau 3 ou moderada: acomete fáscia, músculos, tendões ou osso, celulite com área superior a 2 cm, gangrena, linfangite ou abscesso
- Grau 4 ou grave: toxicidade sistêmica.

Os agentes etiológicos dos quadros infecciosos são variados e dependem também da forma de apresentação da lesão. Em feridas superficiais, encontram-se principalmente cocos Gram-positivos (estreptococos e estafilococos). Feridas profundas, crônicas ou submetidas a tratamento prévio com antibiótico tendem a ser polimicrobianas, com presença combinada de cocos Gram-positivos, enterococos, enterobactérias e anaeróbios. Já as feridas extensas, purulentas e com gangrena têm maior risco de infecção secundária a germes anaeróbios, incluindo *Bacteroides* e *Clostridium*. Por fim, lugares com elevadas temperaturas e feridas úmidas e maceradas podem ser causadas por *Pseudomonas aeruginosa*.

Além da avaliação clínica, alguns exames podem ser necessários para melhor condução e avaliação do caso:

- Exames laboratoriais gerais: hemograma, provas de atividade inflamatória, eletrólitos e função renal
- Radiografia do pé acometido (incidência lateral e anteroposterior com carga): apesar da baixa sensibilidade (28 a 75% dos casos apresentam alteração), é indicada para todo paciente com úlcera infectada para avaliação do risco de osteomielite
- Outros exames de imagem:
  - Ressonância magnética (RM): é o exame com melhor sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de úlcera complicada com osteomielite, indicada para os casos que permanecem com radiografia normal e alta suspeita clínica para osteomielite. Esta alta suspeita deve ocorrer principalmente em úlceras grandes > 2 cm e profundas (mais de 3 mm), com exposição óssea, palpação óssea na ferida, dedos “em salsicha”, úlceras que não cicatrizam após

mais de 2 semanas de tratamento e velocidade de hemossedimentação (VHS) > 70 mm

- Cintilografia com bifosfonatos marcados com tecnécio-99 (marcador de atividad osteoblásti-ca): identifica aumento de vascularização nas três fases do contraste (fluxo sanguíneo, venosa e óssea), principalmente na última, quando há osteomielite. Se não houver infecção óssea, em geral não se encontra aumento na vascularização óssea
- Cintilografia marcada com gálio (marcador inflamatório): mais sensível e específica, geralmente complementa a cintilografia com bifosfonatos, que fornece uma imagem melhor
- Cintilografia com leucócitos marcados com índio-111 ou tecnécio-99: método mais específico, uma vez que o marcador só é captado no osso infectado, porém pouco disponível na prática clínica
- Cultura de fragmento da úlcera para aeróbio e anaeróbio: indicada para feridas profundas ou com suspeita de osteomielite. Se o paciente for submetido à cirurgia e houver suspeita de osteomielite, coleta-se fragmento ósseo estéril para cultura. Não há indicação de coleta de *swab* da ferida, pois crescem vários agentes colonizantes sem importância clínica definida.

Prevenção de úlceras

A primeira etapa da prevenção das úlceras consiste no exame clínico anual dos pés dos pacientes. A ADA recomenda que pacientes com deformidades, úlceras prévias ou insensibilidade nos pés tenham os seus pés examinados a cada consulta. Apesar de simples, estudos mostraram que em até 58% dos pacientes os pés não são examinados nas consultas médicas. O exame completo dos pés nessa população inclui:

- Pesquisa de dados da história clínica que aumentem o risco de ulcerações, citados anteriormente
- Inspeção: avaliação de presença de feridas, calosidades, fissuras, rachaduras, micoses, anidrose, alteração de marcha, atrofias musculares, cuidados com as unhas, deformidades e avaliação do calçado do paciente
- Avaliação sensitiva: teste do monofilamento de Semmes-Weinstein de 10 g (diferent protocolos para áreas de testes), teste vibratório com diapasão de 128Hz, teste da

sensibilidade dolorosa e térmica, pesquisa de reflexos tendinosos (reflexos aquileu e patelar)
- Avaliação vascular: palpação de pulsos periféricos e realização do índice tornozelo braquial (ITB), cujos valores < 0,9 indicam a presença de doença arterial periférica.

A prevenção de lesões em pés necessariamente inclui correta orientação e educação do paciente sobre cuidados com os próprios pés, orientando-o quanto a:

- Higienização da pele: deve-se lavar os pés regularmente, com cuidado e atentamente enxugar todo o pé após a higienização, principalmente entre os dedos; fazer inspeção regular à procura de lesões. Utilizar um espelho, se necessário
- Hidratação: deve-se utilizar hidratante pelo menos uma vez após o banho; não passar hidratante em feridas ou entre os dedos; evitar talcos
- Cuidado com as unhas: deve-se cortar as unhas regularmente, retas; não cortar calos cutículas
- Sapatos adequados: nunca andar descalço (nem na praia); não usar chinelos; deve-se dar preferência a meias brancas, sem elásticos ou costuras internas; utilizar sapatos na numeração adequada, com solado rígido e salto de 2 cm, sem costuras ou dobras internas, com colarinho almofadado e palmilha removível
- Inspecionar os sapatos antes de calçá-los (procurar objetos estranhos que possam lesionar o pé)
- Não fazer compressas de água quente nos pés.

Por fim, previnem-se complicações no pé diabético por meio de medidas médicas ativas, como controle glicêmico adequado e de outras comorbidades que favoreçam a ulceração, além da remoção de calosidades, se presentes, e cirurgias ortopédicas profiláticas, se houver proeminências ósseas ao exame.

Tratamento das úlceras

Cuidados locais. Fazer limpeza com soro fisiológico; não passar cremes ou pomadas; desbridar as áreas necróticas com cautela, de forma manual ou química, preferível em casos de lesões arteriais com dificuldade de cicatrização. Realização de curativos periódicos, com material que depende da apresentação clínica. Por exemplo,

o uso de carvão ativado é indicado se houver ferida muito secretiva, já o uso de sulfadiazina de prata é preferível se a etiologia da úlcera for queimadura local. Por fim, deve-se retirar calosidades adjacentes preventivamente, além de evitar o uso de antibiótico tópico (atualmente com uso proscrito).

Controle de fatores clínicos associados. Bom controle glicêmico e pressórico e tratamento de edema periférico, se presente, facilitam a cicatrização local. Cessar o tabagismo.

Alívio da carga e da pressão. A principal causa de não fechamento das úlceras em pés diabéticos é a não remoção da carga. Assim, indica-se repouso do membro acometido com uso de gesso de contato total. Este é o melhor tratamento, porém contraindicado na presença de infecção ou isquemia. Quando utilizado, deve ser trocado regularmente para avaliação periódica da ferida e limpeza de tecidos desvitalizados. Botas imobilizadoras, como *robofoot*, podem ser utilizadas na impossibilidade do gesso de contato total. São mais práticas, porém menos eficazes, uma vez que o paciente, se não orientado, retira as botas durante grande parte do dia. Se bem utilizadas, ajudam muito no processo de cicatrização.

Tratamento da infecção. Deve-se iniciar antibioticoterapia de forma empírica. A escolha do antibiótico e a forma de administração dependem da gravidade do quadro e da flora esperada. O tempo de terapia é variável: de 7 a 14 dias em infecções leves a moderadas, e 14 a 28 dias em infecções moderadas a graves, principalmente se necessitam de abordagem cirúrgica:

- Infecções leves: tratamento domiciliar, em geral por via oral, com cobertura princip para cocos Gram-positivos
- Infecções moderadas: o tratamento pode ser por via oral na maioria dos casos, com cobertura para cocos Gram-positivos, bacilos Gram-negativos e anaeróbios. Avalia-se a necessidade de cobertura para *Pseudomonas aeruginosa*
- Infecções graves: tratamento empírico parenteral associado à cirurgia de limpeza local. A cobertura deve englobar cocos Gram-positivos, incluindo formas resistentes, bacilos Gram-negativos e anaeróbios.

Fluxo sanguíneo adequado para o pé. Em caso de úlceras isquêmicas ou neuroisquêmicas, indica-se a realização de ultrassonografia com *doppler* de membros

inferiores e arteriografia, se necessário. Sendo possível, faz-se a indicação de cirurgia de revascularização em casos graves.

Tratamento cirúrgico. Indicado em casos de osteomielite grave e refratária, eventualmente com amputação do membro, se houver gangrena.

Artropatia de Charcot

O pé de Charcot, ou neuroartropatia de Charcot, caracteriza-se por processo inflamatório persistente do pé e do tornozelo que pode estar associado a diversas neuropatias, sendo a principal delas a neuropatia diabética. Outras causas conhecidas de artropatia de Charcot são hanseníase, sífilis terciária e siringomielia.

A prevalência real dessa condição é desconhecida devido à subnotificação, mas acredita-se que ocorra em 0,08% dos diabéticos e em até 13% dos pacientes diabéticos de alto risco.

■ Fisiopatologia

A artropatia de Charcot ocorre em indivíduo suscetível que, após um evento desencadeante, apresenta resposta inflamatória descontrolada e persistente, que causa osteólise, subluxação, fraturas e deformidades no pé acometido.

Predisposições individuais

- Resposta vasodilatadora inapropriada e excessiva, definida por fluxo sanguíneo cap de provocar inflamação para consolidação e remodelamento ósseo. Portadores de vasculopatia isquêmica são menos propensos a desenvolver artropatia de Charcot, já que não conseguem obter uma boa circulação sanguínea local, que é essencial para promover o processo inflamatório local
- Neuropatia com perda da propriocepção e alteração de marcha ou de carga nos membros inferiores
- Osteopenia preexistente. Dado ainda controverso, porém alguns estudos mostraram associação
- Diabetes melito de longa data e mal controlado.

Evento desencadeante

A artropatia de Charcot pode surgir como consequência de um trauma local, muitas vezes despercebido pelo paciente, ou como complicação de úlceras, infecções locais, osteomielite e cirurgias, incluindo as cirurgias de revascularização de membros.

Processo inflamatório

Em indivíduos normais, uma fratura óssea leva à formação de interleucinas pró-inflamatórias, incluindo interleucina-1 (IL-1) e fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), que estimularão a formação de RANKL (ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa-B). Este é o elemento responsável pela promoção da diferenciação de osteoclastos responsáveis pela reabsorção óssea. Nesta situação, a produção de citocinas inflamatórias é limitada e o processo de reabsorção óssea é acoplado à formação óssea, por meio da produção da osteoprotegerina, que se liga a RANKL e impede a ativação de mais osteoclastos.

Já em indivíduos suscetíveis ao desenvolvimento do pé de Charcot, a interrupção da resposta inflamatória não ocorre. Em razão da neuropatia presente, há perda de sensibilidade, resultando em traumas múltiplos pela deambulação, com produção contínua de citocinas inflamatórias e, consequentemente, osteólise ininterrupta.

Além da produção de citocinas inflamatórias, outras substâncias foram apontadas como colaboradoras para a inflamação persistente nestes quadros. Uma delas é o peptídio relacionado com o gene da calcitonina (CGRP), peptídio em geral secretado por terminais nervosos e que antagoniza a ação de RANKL. Em pacientes com neuropatia, independentemente da causa, há redução da concentração de CGRP e, consequentemente, menor antagonismo à atuação de RANKL e à reabsorção óssea.

Quadro clínico

Geralmente, divide-se o quadro clínico da artropatia de Charcot em duas fases principais: aguda e crônica. A fase aguda é caracterizada por edema e eritema unilateral do pé, sem ulceração evidente. Geralmente, o pé acometido apresenta uma temperatura 2°C maior que o pé contralateral pela vasodilatação. Em razão da neuropatia, a dor está ausente ou é leve/moderada.

Já na fase crônica, observam-se luxações, deformidades e normalização da diferença de temperatura. A deformidade mais comum é o desabamento do arco plantar,

facilmente identificada em exame de imagens simples, como a radiografia com carga.

A artropatia de Charcot também é classificada em estágios de evolução clínica e graus de deformidade, como descrito a seguir.

Classificação de Eichenholtz para artropatia de Charcot

- Estágio 0: fase inflamatória, pré-fragmentação (radiografia do pé normal)
- Estágio I: fragmentação aguda, a qual o paciente pode até ouvir o momento da fratura. Sinais inflamatórios, temperatura 5 a 6°C superior à temperatura do pé contralateral (no mesmo ponto)
- Estágio II: coalescente (subaguda). Temperatura 2°C acima do contralateral (no mesmo ponto)
- Estágio III: consolidação (fase reparativa crônica, sem sinais inflamatórios) ou remodelação. Em geral, leva 6 meses para a evolução inicial até essa fase.

Classificação quanto à deformidade

- Alteração mínima (médio tarso acima do plano)
- Queda do arco plantar ("pé chato")
- Pé em "mata-borrão".

Diagnóstico

Deve ser baseado na suspeita clínica e nas alterações em exames radiológicos. Não existem marcadores laboratoriais para o diagnóstico da artropatia de Charcot. Os exames de imagem mostram destruição óssea, fragmentação, fraturas, luxações e deformidades ósseas.

- Radiografia simples do pé: deve ser o primeiro exame a ser solicitado. Geralmente é normal na fase aguda. Pode mostrar fraturas e luxações na fase crônica. Sempre solicitar radiografia dos pés e antepés, em anteroposterior (AP) e perfil *com carga*
- Ressonância magnética (RM): boa sensibilidade e especificidade para as alterações ósseas. Consegue detectar lesões antes que apareçam na radiografia simples
- Cintilografia em três fases com tecnécio-99: tem boa sensibilidade para a doença óssea ativa, porém perde em especificidade
- Cintilografia com leucócitos marcados: tem boa especificidade, principalmente para

alterações ósseas por infecção associada, porém não diferencia muito bem osso de tecido mole.

Na prática, não há muita diferença entre RM e cintilografias, e a realização dos exames depende da disponibilidade e das condições do paciente.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial inclui situações como osteomielite, artrite gotosa, celulite, abscesso, fratura neuropática e trombose venosa profunda.

Tratamento

Os objetivos do tratamento incluem: interromper o processo inflamatório, manter a estabilidade do pé e evitar grandes deformidades e ulcerações.

Na fase aguda, a principal medida do tratamento é a descarga de peso do pé, que deve ser feita com gesso de contato total (GCT), salvo contraindicações, já citadas. O GCT deve inicialmente ser trocado com 3 dias e, posteriormente, a cada semana, para melhor ajuste, até não haver evidência de destruição óssea contínua nas radiografias e a diferença de temperatura se normalizar (inferior a 2°C entre os membros). Isto ocorre, em geral, após cerca de 12 a 16 semanas.

Caso haja úlceras, avaliar a necessidade de antibióticos concomitante. As complicações desse tratamento incluem: ulcerações, irritação, fraturas e ulcerações no pé contralateral por excesso de carga.

Alguns estudos testaram o uso de bisfosfonatos no Charcot agudo e mostraram melhora dos sintomas, redução dos marcadores de *turnover* ósseo e queda mais rápida da temperatura. Porém, até o momento, esses fármacos não foram aprovados para uso no pé de Charcot e não existe protocolo apropriado. Outros tratamentos, como estimulação óssea ultrassônica e elétrica, também não foram aprovados ainda.

Geralmente, a cirurgia na fase aguda não é recomendada, devido ao edema, hipervascularização e osteopenia acentuada nessa fase.

Já o tratamento da fase crônica inclui orientações ao paciente, confecção de sapatos sob medida, devido às deformidades, e correção cirúrgica de deformidades, principalmente se forem muito acentuadas ou se houver proeminências ósseas causando sobrecarga com risco de ulceração recorrente.

Sugestões de leitura

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2015 (position statement). Diabetes Care 2015;38(suppl 1).

Bakker K, Apelqvist J. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012;28(suppl 1):225-31.

Boulton AJM, Pedrosa HC, Macedo GC, Ribeiro JF. Pé diabético: avaliação e tratamento. In: Vilar *Endocrinologia clínica.* 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

Jude EB, Frykyberg RG. Pé de Charcot: abordagem clínica e cirúrgica. In: Pedrosa HC, Vilar L *Neuropatias e pé diabético.* 1.ed. São Paulo: AC Farmacêutico, 2014.

Lipsky BA, Peters EJG et. al. Expert opinion on the management of infections in the diabetic foot *Diabetes Metab Res Rev.* 2012;28(suppl 1):163-178.

Parisi MCR, Game FL, Jeffcoate W. Atualização no diagnóstico e tratamento da ulceração. In: Pedrosa HC, Vilar *Neuropatias e pé diabético.* 1.ed. São Paulo: AC Farmacêutico, 2014.

Rogers LC, Frykyberg RG et al. The Charcot foot in diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34:2123-9.

115

Doença Cardiovascular no Diabetes Melito

Introdução

A relação entre diabetes e doença cardiovascular é bem estudada e estabelecida na literatura. Classicamente, o estudo de Framingham demonstra que a presença de diabetes melito provoca aumento de 2 a 3 vezes no risco de aterosclerose, caracterizando o paciente diabético, independentemente da evolução da sua doença de base, como paciente de alto risco cardiovascular.

Alguns estudos mostraram que o portador de diabetes melito tem o mesmo risco de infarto agudo do miocárdio (IAM) dos pacientes que já tiveram IAM prévio. Por esse motivo, muitas vezes o diabetes melito é chamado de equivalente isquêmico. Já outros estudos não comprovaram esses dados, mas mostraram que o risco cardiovascular e de IAM depende do tempo da evolução da doença, do controle glicêmico e da presença de outros fatores de risco associados.

Em pacientes hígidos, homens têm maior risco cardiovascular que mulheres. Mulheres diabéticas, entretanto, aparentemente perdem os efeitos tidos como cardioprotetores da menacme e passam a ter o mesmo risco cardiovascular de homens diabéticos.

Além disso, pacientes diabéticos com presença de proteinúria têm risco de doença arterial coronariana (DAC) ainda mais aumentado, cerca de 15 vezes maior que o de pacientes diabéticos sem complicações. Estudos revelaram que a proteinúria se mostrou não apenas como um marcador de doença cardiovascular generalizada, mas também como um fator de risco independente para DAC.

Outros fatores de risco para DAC são:

- Hipertensão arterial sistêmica (HAS)
- Dislipidemia

- Obesidade
- Tabagismo
- Resistência insulínica.

Todas essas condições têm prevalência maior na população diabética, mas deve-se ressaltar que o diabetes melito por si só é um fator de risco independente para DAC, mesmo na ausência de outras complicações. O estudo STENO-2 mostrou que uma abordagem multifatorial agressiva é capaz de reduzir o risco cardiovascular dessa população.

Fisiopatologia do aumento de risco cardiovascular no paciente diabético

Alguns dados sugerem que o risco cardiovascular aumentado do paciente diabético se deve à presença da resistência à insulina, já presente desde a fase pré-diabética. A resistência à insulina produz um estado inflamatório sistêmico de potencial pró-aterosclerótico, com elevação de proteínas inflamatórias, como proteína C reativa, inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1) e alterações lipídicas relacionadas com o diabetes melito (descritas no Capítulo 100), cursando com aumento de triglicerídios e colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL-c) diminuição na concentração de colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c) e maior concentração de partículas pequenas e densas de lipoproteína de baixa densidade (LDL), o que contribui diretamente para incidência da DAC.

Estratégias que melhoram a resistência à insulina reduzem o risco cardiovascular. Pacientes portadores de condição de pré-diabetes, sem resistência à insulina, mas apenas defeito primário de secreção de células beta, têm risco cardiovascular similar ao da população não diabética. Ambas as situações corroboram à teoria primária de que o grande fator de risco (isolado) para doenças cardiovasculares no paciente diabético decorre essencialmente da resistência à insulina.

Também se sabe que o risco cardiovascular tende a aumentar quanto maiores forem a glicemia de jejum e a hemoglobina glicada do paciente. Além disso, a intolerância à glicose traz risco maior do que a glicemia de jejum alterada (GJA), pois quanto maior a área sobre a curva da glicemia no teste oral de tolerância à glicose (TOTG), maior o

risco cardiovascular observado. Ou seja, tanto a hiperglicemia quanto a hiperinsulinemia aumentam o risco cardiovascular.

Um melhor controle glicêmico promove redução de risco a longo prazo, porém, ao mesmo tempo, um controle muito intensivo com hemoglobina glicada inferior a 7% não deve ser indicado nos pacientes com DAC prévia, uma vez que a hipoglicemia nestes casos pode cursar com aumento de mortalidade, conforme demonstrado em estudos como ACCORD (Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes), VADT e ADVANCE.

Dislipidemia no diabetes melito

Diversas alterações lipídicas são classicamente descritas em pacientes diabéticos. A seguir são apresentadas as principais alterações no metabolismo do colesterol que promovem a chamada dislipidemia mista do paciente diabético:

- Desinibição da lipase hormônio sensível dos adipócitos, o que aumenta a lipólise e consequentemente a liberação de triglicerídios e ácidos graxos livres (AGL) para a circulação
- Redução na captação de AGL por tecido muscular e adiposo, um achado secundário resistência insulínica
- Chegada de grande quantidade de AGL circulante no fígado
- Aumento da lipogênese *de novo* hepática e síntese hepática de lipoproteínas ricas em triglicerídios
- Aumento da síntese hepática e redução na degradação periférica de apoliproteína B
- Aumento da síntese hepática de LDL-c
- Redução na atividade da lipoproteína lipase (LPL) endotelial, com menor metabolização das proteínas ricas em triglicerídios e acúmulo de quilomícrons e VLDL-c no plasma, e consequentemente menor síntese de HDL-c
- Aumento da atividade da enzima CETP (proteína de transferência do colesterol esterificado), trocando triglicerídios e colesterol entre as partículas de VLDL-c LDL-c e HDL-c
- Menor funcionalidade e menor meia-vida de HDL-c, pois as moléculas de HDL-c tornam-se mais ricas em triglicerídios (após troca via CETP) e perdem a

apoliproteína A-1 e, consequentemente, a capacidade funcional de realizar o transporte reverso do colesterol, além de serem mais facilmente captadas pela lipoproteína lipase hepática, passando a sofrer maior degradação

- Maior concentração de partículas pequenas e densas de LDL-c, pois o LDL-c com maior concentração de triglicerídios é mais facilmente captado pela lipoproteína lipase hepática (LLH), sendo metabolizado em partículas pequenas e densas, mais aterogênicas e mais facilmente oxidadas que as partículas de LDL normais.

Devido a todas essas mudanças na cascata de metabolização lipídica, o diabetes melito induz a quadro de dislipidemia característico, composto por aumento de triglicerídios, redução de HDL-c e maior concentração de partículas de LDL pequenas e densas. Consequentemente é mais aterogênico, tendo, por isso, indicação de tratamento mais rigoroso com o uso de estatinas, visando a alvos específicos para essa situação.

Metas lipídicas no diabetes melito

Segundo a American Diabetes Association (ADA), as metas lipídicas para o paciente diabético são:

- LDL-c: as diretrizes do ADA 2015 não estipulam mais metas de LDL-c para pacient diabéticos, como era feito anteriormente. Agora, objetiva-se o tratamento com estatinas de alta intensidade (para baixar o LDL-c em 50%) para os pacientes diabéticos com doença cardiovascular estabelecida ou para diabéticos entre 40 e 75 anos de idade com outros fatores de risco cardiovascular, e deve ser feito uso de estatina de moderada intensidade (para baixar o LDL-c em 30 a 50%) para diabéticos com menos de 40 anos com fatores de risco adicionais para doença cardiovascular e para diabéticos com mais de 40 anos, mesmo sem outros fatores de risco adicionais para doença cardiovascular. Pacientes diabéticos com menos de 40 anos e sem outros fatores de risco podem ser mantidos sem a prescrição de estatinas
- HDL-c superior a 40 mg/dℓ em homens e a 50 mg/dℓ em mulheres
- Triglicerídios inferiores a 150 mg/dℓ.

A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) publicou em maio de 2014 um posicionamento a respeito do tratamento de doenças cardiovasculares no paciente diabético, e nesse posicionamento também não são definidas metas lipídicas, mas metas de tratamento com estatinas em diferentes níveis de intensidade, visando reduzir em maior ou menor quantidade o valor basal de LDL-c conforme o risco cardiovascular do paciente. Para tanto, foi proposta uma calculadora de risco cardiovascular para os pacientes diabéticos (UKPDS*risk engine*), a partir da qual o paciente poderia ter seu risco de eventos coronarianos nos próximos 10 anos estimado em alto (> 20%), médio (10 a 20%) ou baixo (< 10%). Para pacientes classificados como médio risco, a SBD sugere ainda que seja feita uma tomografia de coronárias para cálculo do escore de cálcio, uma vez que um escore de cálcio < 10 pode reestratificar os pacientes do médio para o grupo de baixo risco, e assim evitar que esse grupo receba estatinas de maneira desnecessária.

Pelo proposto pela SBD, não se sugerem mais metas lipídicas, mas metas para reduzir o LDL-c em pelo menos 50% com o uso de estatinas de alta intensidade em pacientes diabéticos com antecedente de doença cardiovascular ou com LDL-c > 190 mg/dℓ, e para reduzir em pelo menos 30% o valor do LDL-c com o uso de estatinas em moderada intensidade no grupo de pacientes diabéticos com 40 a 75 anos e mais um fator de risco, ou nos pacientes classificados como de médio ou alto risco pela calculadora de risco UKPDS sugerida nessa diretriz.

Indicações do uso de estatina no diabetes melito

Atualmente, a indicação do uso de estatinas visando a um alvo específico de LDL-c já é questionada, entendendo-se que alvos específicos podem não ser necessariamente atingidos, mas que o risco cardiovascular já estaria bem mais baixo se fosse possível reduzir o valor de LDL-c em cerca de 50% do seu valor basal, por exemplo, nos pacientes considerados de alto risco cardiovascular. Esse raciocínio foi o utilizado na elaboração do consenso da American Heart Association (AHA) para tratamento das dislipidemias, publicado em 2013, mas entra em conflito com o publicado em outros consensos previamente estabelecidos para o tratamento dessa mesma comorbidade.

Tendo em vista que esse tema atualmente ainda se encontra em debate entre as principais sociedades que tratam dislipidemias, classicamente tínhamos que o início de

estatina ou a adequação de dose e tipo de medicamento deveria obedecer às seguintes situações:

- Manter o LDL-c inferior a 100 mg/dℓ (ou inferior a 70 mg/dℓ, se o paciente tiver doença cardiovascular estabelecida). Para pacientes que não conseguem alcançar a meta com o uso de estatina em dose máxima, a redução de LDL-c em 30 a 40% dc valor inicial pode ser uma meta secundária, segundo a ADA
- Introduzir estatina como profilaxia primária, se o paciente tiver mais de 40 anos e m de um fator de risco para DAC (hipertensão, tabagismo, microalbuminúria positiva, história familiar de doença aterosclerótica antes dos 55 anos, em homens, ou dos 65 anos, em mulheres): independentemente do valor de LDL-c.

O último posicionamento da SBD de maio de 2014 sugere que seja oferecidc tratamento de alta intensidade para diabéticos com doença cardiovascular estabelecida ou diabéticos com LDL-c > 190 mg/dℓ (visando reduzir LDL-c em pelo menos 50% dc seu valor basal, ou como opção mantê-lo abaixo de 70 mg/dℓ), e tratamento de moderada intensidade para pacientes diabéticos com 40 a 75 anos e mais um fator de risco (hipertensão, tabagismo, história familiar de doença cardiovascular em parentes de primeiro grau do sexo masculino com < 55 anos, ou do sexo feminino com < 65 anos, microalbuminúria ou retinopatia) ou pacientes diabéticos estratificados na calculadora UKPDS com > 10% de risco de doença coronariana nos próximos 10 anos desde que seu escore de cálcio coronário seja > 10. Esse mesmo posicionamento não recomenda a introdução de estatina em pacientes em hemodiálise ou com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) classes funcionais II a IV, pois considera que os eventos adversos são maiores do que os benefícios comprovados para esse grupo de pacientes.

O uso de fibrato e niacina complementarmente à estatina ajuda a reduzir os níveis de triglicerídios e potencialmente aumenta o HDL-c. No entanto, ainda não foi comprovado o benefício de seu uso em termos de desfecho cardiovascular, com estudos com resultados controversos. Dessa maneira, ainda não existe indicação formal para a terapia combinada de estatinas com fibratos ou com niacina nesse grupo específico de pacientes. Não há dúvidas a respeito do benefício da introdução de fibratos para se evitar o risco de pancreatite em pacientes com nível de triglicerídios > 500 mg/dℓ, e alguns estudos têm mostrado que talvez a terapia combinada traga benefícios nos casos de homens diabéticos com hipertrigliceridemia importante – após mudança de hábitos

de vida – com triglicerídios superiores a 200 mg/dℓ e HDL-c inferior a 35 mg/dℓ, ainda não comprovado.

A V Diretriz Brasileira de Dislipidemia sugere que pacientes com valores de triglicerídios acima de 500 mg/dℓ recebam tratamento medicamentoso para reduzir o risco de pancreatite e pacientes com valores intermediários de triglicerídios recebam terapia individualizada, conforme o grau de seus outros fatores de risco. Não estabelece meta de tratamento para triglicerídios nessa população. Ainda, essa mesma diretriz não propõe metas de tratamento para HDL, apesar de reconhecer seu valor como importante fator de risco cardiovascular. Para mais informações, ver o Capítulo 103.

Hipertensão arterial sistêmica no paciente diabético

Além de ampliar o risco cardiovascular, a associação entre HAS e diabetes melito aumenta também o risco de complicações microvasculares. Assim, o controle pressórico em paciente diabético tende a ser mais preciso e rigoroso.

Da mesma maneira que o controle glicêmico interpretado pela hemoglobina glicada, diversos estudos demonstraram a necessidade de controle pressórico com alvos individualizados, garantindo benefícios ao evitar eventos cardiovasculares, sem promover maior risco secundário a eventos adversos de hipotensão em determinado grupo de pacientes.

Assim, atualmente a ADA estipula que a meta pressórica de pressão arterial (PA) seja inferior a 140 mmHg de pressão sistólica e 90 mmHg de pressão diastólica de maneira geral. Pacientes jovens com maior tolerância a pressões mais baixas podem ter alvo de pressão mais rigoroso, inferior a 130×80 mmHg. A SBD sugere que o tratamento anti-hipertensivo medicamentoso só seja instituído para pacientes diabéticos com PA acima de 140×90 mmHg.

Para o controle pressórico os anti-hipertensivos de escolha atualmente são os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou bloqueadores dos receptores de angiotensina que, além de controlarem a pressão, parecem promover benefícios para complicações microvasculares, como a nefropatia. Caso seja necessário fazer uma associação de dois anti-hipertensivos, a SBD coloca que os

antagonistas dos canais de cálcio di-hidropiridínicos seriam a melhor escolha para associação com os IECA ou bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA). Se for necessário um terceiro medicamento, pode-se optar por diuréticos tiazídicos, betabloqueadores, espironolactona ou vasodilatadores.

Síndrome coronariana aguda no diabetes melito

A síndrome coronariana aguda (SCA) em pacientes diabéticos tende a ter maior mortalidade, cerca de duas vezes maior que na população não diabética, sendo maior tanto na fase aguda (pós-infarto imediato) quanto nos dias seguintes ao evento. Além disso, aparentemente o risco de complicações pós-SCA também aumenta, a taxa de reinfarto é maior, assim como o risco de ICC pós-IAM, provavelmente porque a remodelação cardíaca é pior nesse grupo de pacientes.

O controle glicêmico logo após o evento é importante para melhorar o desfecho agudo e a evolução pós-infarto. Quando há hiperglicemia na fase aguda, os miócitos tendem a usar ácidos graxos livres em detrimento de glicose na formação de adenosina trifosfato (ATP), de modo que há menor rendimento na geração de energia e, consequentemente, menos energia celular para remodelação celular. A SBD sugere que o controle glicêmico do paciente internado por SCA seja mantido entre 130 e 200 mg/dℓ. Já para os pacientes internados para realização de cirurgia de revascularização do miocárdio, a SBD sugere que esse controle seja um pouco mais rígido, com a glicemia variando entre 120 e 150 mg/dℓ.

Outro aspecto importante para esses pacientes é o fato de que estudos mostram que alguns medicamentos da classe das sulfonilureias podem inibir o chamado pré-condicionamento isquêmico do miocárdio, aumentando o risco de arritmias e morte súbita de origem isquêmica. Vale ressaltar que a gliclazida, um dos principais representantes deste grupo, não mostrou este efeito em nossa população.

De maneira geral, estabelece-se que pacientes diabéticos que já tenham DAC estabelecida, como IAM prévio, devem fazer uso obrigatório de IECA, betabloqueado e ácido acetilsalicílico (AAS).

Sugere-se que em todo paciente diabético seja obtido um eletrocardiograma (ECG) basal anual para avaliação de alterações sugestivas de doença coronariana (como onda

Q ou alteração de repolarização ventricular), e que sejam realizados métodos não invasivos para avaliação de DAC (de preferência teste ergométrico, se possível, caso contrário cintilografia ou ecostresse) apenas nos pacientes com alterações eletrocardiográficas, sintomas cardiológicos sugestivos de coronariopatia ou evidência de doença aterosclerótica em outro local (carótidas, artérias renais, artérias periféricas, aorta etc.). Para os pacientes assintomáticos e com ECG basal normal, não há recomendação para esse tipo de avaliação de rotina. Além disso, sugere-se que os pacientes diabéticos sejam avaliados anualmente com a calculadora de risco UKPDS para verificação de seu risco cardiovascular – visando a fazer a prevenção com estatina e AAS, se for o caso –, e complementação com escore de cálcio coronário nos pacientes de risco intermediário, se disponível – visando a reestagiar os pacientes com escore de cálcio < 10 no grupo de baixo risco, de modo a evitar o supertratamento desses pacientes.

Indicações de ácido acetilsalicílico no paciente diabético

Tradicionalmente, a indicação da ADA e a indicação antiga da SBD para uso de AAS em pacientes diabéticos incluía seu uso em pacientes com antecedente de doença cardiovascular (prevenção secundária) e naqueles com diabetes associado a mais um fator de risco, se tivessem mais de 50 anos (homens) ou 60 anos (mulheres).

A última recomendação da SBD de maio de 2014 é que se use AAS em todos os pacientes diabéticos com antecedente de doença cardiovascular aterosclerótica (prevenção secundária) e naqueles considerados de alto risco pela calculadora UKPDS (> 20% de eventos coronarianos em 10 anos). Por esta última diretriz, o AAS não deve ser recomendado para pacientes com estimativas de risco médio ou intermediário por essa calculadora de risco, pois os eventos adversos dessa medicação não compensam seus benefícios nesse grupo de pacientes. Pela ADA, o uso de AAS deve ser indicado para todo paciente diabético com alto risco cardiovascular.

Sugestões de leitura

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2015 (position statement). Diabetes Care 2015;38(suppl 1).

Bertoluci et al. Diabetes and cardiovascular disease: from evidence to clinical practice – position statement 2014 of

Brazilian Diabetes Society. *Diabetes & Metabolic Syndrome*. 2014,6(58).

Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C et al. Targeting intensive glycaemic control *versus* targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;11:CD008143.

Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients wit type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005;353(2643).

Sarwar N, Gao P et al. Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes melito, fasting blood glucose concentration, an risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010;375(2215).

Stone NJ et al. 2013 ACC/AHA Blood Cholesterol Guideline. *Circulation.* 2013.

Vodnala D, Rubenfire M, Brook RD. Secondary causes of dyslipidemia. *Am J Cardiol.* 2012;110(823).

116

Tratamento do Diabetes Melito Tipo 2

Introdução

O tratamento do diabetes melito é alvo primordial de pesquisas médicas, sendo que estudos clássicos, como DCCT e UKPDS, demonstraram que o uso de control laboratorial como alvo terapêutico interfere positivamente em desfechos de morbidade e mortalidade entre os pacientes portadores da doença. Assim, atualmente empregam-se metas terapêuticas ótimas que são constantemente revisadas no tratamento do diabetes melito (Tabelas 116.1 a 116.3).

Metas laboratoriais

O uso de controle mais rígido deve ser individualizado, sendo bem aceito em situações em que um paciente com diabetes melito é recém-diagnosticado e tem longa expectativa de vida, ausência de doença cardiovascular estabelecida, boa adesão, adequada educação em diabetes, poucos episódios de hipoglicemia, sendo estes sempre sintomáticos.

Da mesma maneira, entende-se que controles menos intensos devem ser considerados para pacientes idosos ou com baixa expectativa de vida, quando houver doença cardiovascular estabelecida (DCV) ou doença grave de prognóstico reservado. Além disso, pacientes com mau controle glicêmico de longa data, hipoglicemias frequentes, hipoglicemias assintomáticas, crianças com menos de 13 anos e pacientes com retinopatia diabética grave – deve-se tratar os olhos antes de instituir controle glicêmico estreito, caso contrário pode haver progressão da retinopatia com perda da visão – possivelmente terão menos benefício e maiores riscos quando tratados de maneira intensiva.

Tabela 116.1 Metas terapêuticas de hemoglobina glicada para o tratamento do diabetes melito.

<table>
<tr><th rowspan="2">Parâmetro HbA1C</th><th colspan="2">Metas laboratoriais</th></tr>
<tr><th>Metas terapêuticas</th><th>Níveis toleráveis</th></tr>
<tr><td>Coletar de 3 em 3 meses (de 6 em 6 meses após atingir o alvo glicêmico)</td><td>Pela ADA:
• < 7,5%: para todas as crianças (opcional < 7%, desde que não traga riscos)
• < 7%: em adultos
• < 7,5%: para idoso, saudável, sem comorbidades e independente
• < 8%: para idoso com múltiplas comorbidades, limitações nas atividades diárias ou déficit cognitivo
• < 8,5%: para idoso com doenças crônicas terminais e dependência para realização de atividades diárias
Pela SBD:
• < 8,5%: 0 a 6 anos
• < 8%: 6 a 12 anos
• < 7,5% 13 a 19 anos
• < 7%: em adultos
• < 7,5 a 8,5%: em idosos
• < 6%: na gravidez</td><td>Devem ser individualizados de acordo com:
• Duração do diabetes
• Idade/expectativa de vida
• Comorbidades
• Doença cardiovascular
• Complicações microvasculares
• Hipoglicemia assintomática</td></tr>
</table>

Tabela 116.2 Metas de glicemia para o tratamento do diabetes melito.

Glicemia (mg/dℓ)	SBD	ADA	AACE
Jejum	< 100	80 a 130	70 a 110
Pré-prandial	< 130	80 a 130	< 110
Pós-prandial	< 160	< 180	< 140

AACE = American Association of Clinical Endocrinologists; ADA = American Diabetes Association; SBD Sociedade Brasileira de Diabetes.

Tabela 116.3 Metas de lipídios para o tratamento do diabetes melito.

Lipídios	Valores
LDL-c (mg/dl)	Não se definem mais metas de LDL-c, mas sim tratamento com intensidades diferentes de estatinas, conforme a classificação de risco do paciente
Triglicerídios (mg/dℓ)	< 150 mg/dℓ
HDL-c	> 50 mg/dℓ para mulheres e > 40 mg/dℓ para homens

Seguimento

Seguimento recomendado durante tratamento de paciente diabético:

- Anualmente:
  - Fundo de olho
  - Microalbuminúria
  - Dosagem de creatinina sérica
  - Exame dos pés: inspeção, propriocepção, monofilamento e sensibilidade térmica tátil (ver o Capítulo 114)
  - Dosagem de lipídios
  - Eletrocardiograma de repouso
- A cada consulta:
  - Dosagem de glicemia de jejum e hemoglobina glicada
  - Avaliação de controles de glicemia capilar, quando indicado
  - Aferição de pressão arterial (PA) nas posições em pé e sentado
- Vacinação:
  - Todo paciente diabético deve ser vacinado anualmente para *influenza*
  - Os pacientes diabéticos devem receber a vacina Pneumo 23 e, caso tenham mais de 65 anos e a última dose tenha sido há mais de 5 anos, devem receber um reforço dessa vacina.

Tratamento não medicamentoso

A base de qualquer tratamento efetivo de diabetes melito inicia-se com as medidas não medicamentosas, que ajudam no controle glicêmico e também possibilitam maior eficácia das medicações empregadas posteriormente. A seguir, estão listadas as principais medidas a serem empregadas no tratamento não medicamentoso do paciente diabético:

- Educação do paciente: enfoque multidisciplinar – médico, enfermagem, nutricionista psicologia, educador físico, entre outros
- Alimentação:
  - Reduzir a ingestão calórica
  - Manter uma alimentação balanceada: 15% de proteínas, 25% de gorduras e 60% de carboidratos
  - Reduzir a ingestão de gorduras
  - Restringir menos de 7% das calorias do dia compostas por gorduras saturadas
  - Idealmente consumir zero de gordura *trans* na alimentação cotidiana
  - Idealmente consumir menos de 200 mg de colesterol ao dia
  - Trocar açúcar por adoçante
  - Evitar bebidas adoçadas
  - Preferir carboidratos complexos e de baixo índice glicêmico
  - Usuários de insulina prandial idealmente devem realizar a contagem de carboidratos ou, ao menos, estimar a quantidade de carboidratos de cada alimento, buscando adequar a dose de insulina rápida em cada refeição
  - Restringir a ingestão de proteínas a 1 g/kg/dia (ou 0,8 g/kg/dia, se portador de insuficiência renal crônica)
  - Limitar a ingestão de álcool, tolerando no máximo uma dose por dia em mulheres duas doses por dia em homens
  - Aumentar a ingestão de fibras: 14 g de fibras para cada 1.000 kcal da dieta
  - Dieta rica em ômega-3
- Orientar a perda de peso, se o índice de massa corporal (IMC) for superior a 25 kg/m^2: a perda de 5 a 10% do peso já traz potencial benefício metabólico
- Manter a circunferência abdominal menor que 94 cm em homens e menor que 80 cm

em mulheres, meta estabelecida pela International Diabetes Federation (IDF) para sul-americanos

- Cessar o tabagismo
- Estimular a atividade física: preconiza-se atividade aeróbica mínima de 150 min por semana de exercício físico moderado, definido por frequência cardíaca (FC) mantida entre 50 e 70% da FC máxima; ou 75 min por semana de exercício físico intenso, definido por FC superior a 70% da FC máxima. Além disso, recomendam-se exercícios físicos de resistência ao menos 3 vezes por semana. A atividade física já resulta em benefícios imediatamente após o seu início; no entanto, o benefício máximo será alcançado após algumas semanas de exercício físico frequente. Estas vantagens podem cessar após um período mínimo de 3 a 6 dias sem atividade física. Dessa maneira, a frequência e regularidade da prática de atividade física são essenciais – no mínimo 3 vezes por semana em dias alternados, e não mais que 2 dias seguidos sem se exercitar:
    - Uma avaliação é necessária antes do início da atividade física:
        - Rastreio de doença arterial coronariana (DAC): não é obrigatório em todo paciente diabético que vai iniciar atividade física. O rastreio deve ser feito nos seguintes pacientes:
            - Paciente com sintomas presentes de DAC, como angina
            - Paciente com alteração no eletrocardiograma basal
            - Paciente que iniciará uma atividade física de intensidade moderada ou intensa e que tenha outros fatores de risco para DAC. Para atividade leve, como caminhada, não há necessidade
        - Caso exista indicação de rastreio, preconiza-se a solicitação de teste ergométrico, cintilografia miocárdica ou ecocardiograma com estresse físico ou farmacológico
        - Retinopatia: na presença de retinopatia diabética não proliferativa grave ou retinopatia diabética proliferativa, está contraindicada a atividade física de impacto, de resistência ou exercício aeróbico intenso até que a retinopatia seja tratada. Isto visa evitar complicações como sangramentos, descolamento de retina e consequentemente piora na visão. Nestes casos, apenas atividades leves e sem impacto, como caminhada, estão autorizadas

- Neuropatia periférica: nesta situação também se contraindica a realização de atividade física de impacto, sendo recomendada apenas atividade leve, como a caminhada. Deve-se sempre orientar todos os pacientes sobre os sapatos mais adequados e cuidados com os pés
- Neuropatia autonômica: os pacientes diabéticos com neuropatia autonômica têm altíssimo risco cardiovascular e, portanto, todos devem ser submetidos a uma avaliação cardiológica antes de iniciar atividade física. Têm alto risco de síncope por hipotensão postural, déficit cronotrópico, déficit inotrópico, DAC, entre outros. Mostram resposta cronotrópica e pressórica inadequadas ao exercício físico
- Nefropatia: não contraindica nenhum tipo de atividade física
- Situação de hiperglicemia pré-atividade física: inicialmente o paciente deve certificar-se de não estar em cetose ou qualquer outra complicação hiperglicêmica aguda. Nestas situações, orienta-se hidratação abundante, além de, individualmente, uso de dose extra de insulina pré-exercício, dependendo do valor da glicemia e do tipo de exercício
- Situação de hipoglicemia pré-atividade física: se a hipoglicemia for constatada antes do início da atividade física, deve-se sempre corrigi-la de maneira adequada com 15 g de carboidrato (CHO), e certificar-se de que glicemia capilar esteja superior a 100 mg/dℓ antes de iniciar a atividade física. Se a atividade física programada for longa, sugere-se repetir a medida de glicemia capilar após cada hora completa de exercício físico. Geralmente exercícios que trabalham em níveis de FC aeróbicos costumam causar queda de glicemia, enquanto atividades físicas que trabalham em FC anaeróbica costumam ser hiperglicemiantes.

Tratamento do pré-diabetes melito

Entende-se que a base do tratamento da glicemia de jejum alterada (GJA) ou da intolerância à glicose, também chamadas de situações de pré-diabetes melito, dependem essencialmente de modificações no estilo de vida (as mesmas descritas anteriormente para os pacientes com diagnóstico de diabetes), que resultam em redução de 30 a 60% no desenvolvimento de diabetes melito nessa população em 5 anos. O

tratamento medicamentoso também pode ser associado, nesta condição, com as seguintes medicações:

- Metformina: o clássico estudo DPP revelou que esta medicação mostra eficácia em reduzir a progressão de pré-diabetes para diabetes, tendo maior eficácia em pacientes jovens com idade menor que 45 anos, com índice de massa corporal (IMC) maior que 35 kg/m² e glicemia de jejum superior a 110 mg/dℓ. Outros estudos corroboram estes dados
- Acarbose: alguns estudos mostram que o uso desta medicação atua reduzindo o risco de diabetes melito em 25%, quando comparada ao grupo em uso de placebo
- Glitazonas: estudos demonstraram que a pioglitazona pode reduzir o risco de diabete melito em 81%, quando utilizada em população com alto risco de diabetes melito, sugerindo o fármaco como uma das melhores opções para paciente em estágio de pré-diabetes melito. No entanto, por causarem efeitos colaterais, como edema, retenção hídrica e osteoporose, são pouco recomendadas na prática clínica
- Orlistate: não está indicado consensualmente no tratamento de pré-diabetes melito, porém estudos demonstram benefício em reduzir a progressão para diabetes melito em cerca de 37% na população obesa de risco para a doença.

Tratamento medicamentoso

Diversas classes de fármacos foram desenvolvidas e estudadas ao longo do último século, após a descoberta da insulina. A grande diversidade de medicamentos atuais leva a um desafio maior, que consiste em organizar a forma de se introduzir essas medicações. Nesta seção serão descritas, de maneira sucinta, as principais classes disponíveis atualmente.

■ Biguanidas

O mecanismo de ação desta classe de fármacos é a redução da resistência periférica à insulina, principalmente a resistência hepática. Atua ativando a enzima AMPK (proteína quinase ativada por AMP), que, quando ativada, sinaliza depleção energética com queda de adenosina trifosfato (ATP) intracelular, deste modo estimulando a captação de glicose pelas células.

O principal medicamento desta classe é a metformina, que leva à redução do

complexo 1 da cadeia transportadora de elétrons, o que aumenta a relação entre nicotinamida adenina dinucleotídio reduzida e nicotinamida adenina dinucleotídio (NADH/NAD) e, consequentemente, a relação AMP e ATP. Neste contexto, a célula "interpreta" que dispõe de níveis reduzidos de ATP intracelular e assim ativa a enzima AMPK, diminuindo a resistência à insulina.

Efeitos clínicos das biguanidas. Estudos clássicos demonstram queda de 40 a 70 mg/dℓ na glicemia de jejum (GJ), além de queda de 1 a 2 pontos na hemoglobina glicada. De maneira geral, as biguanidas reduzem a progressão de pré-diabetes para diabetes melito e ajudam no controle glicêmico sem causar hipoglicemia. Adicionalmente, a metformina promove queda em níveis de triglicerídios e colesterol-LDL, maior concentração de lipoproteína de alta densidade-colesterol (HDL-c) redução do nível de pressão arterial (PA) e potencial efeito de perda de peso. Atualmente, o efeito antimitótico da medicação está em estudo, podendo estabelecer o uso oncológico para o fármaco.

Eventos adversos. Náuseas, vômitos, dor ou desconforto abdominal, flatulência, diarreia, epigastralgia e cefaleia. Os principais efeitos são os gastrintestinais, que acontecem em cerca de 30% dos pacientes e levam ao abandono do uso em 10% deles. Efeito raro descrito de acidose láctica. Pode causar deficiência de vitamina B12 com o uso prolongado. Deve-se atentar para a megaloblastose e sempre excluir déficit de B12, nos casos de suspeita de neuropatia diabética.

Contraindicações. Pela metabolização renal, contraindica-se o uso da medicação em situações de insuficiência renal aguda (IRA) e insuficiência renal crônica (IRC) com *clearance* de creatinina (ClCr) inferior a 30 mℓ/min. Caso o *clearance* de creatinina esteja entre 30 e 50 mℓ/min, seu uso deve ser cuidadoso, respeitando-se dose máxima de 1 g/dia. Outras contraindicações são: insuficiência cardíaca congestiva (ICC) classe funcional III ou IV, insuficiência hepática, alcoolismo crônico, sepse, uso de contraste nefrotóxico e doenças agudas graves com risco de insuficiência renal e de acidose láctica.

Os fármacos disponíveis são:

- Metformina ou Glifage®: apresentação de 500, 850 e 1.000 mg. Indicado o uso de 1 a vezes ao dia, com dose máxima de 2.550 mg/dia. Deve-se tomar após as refeições

- Glifage® XR: apresentação de 500, 750 e 1.000 mg. Tem mesma dose máxima da metformina, mas os comprimidos podem ser tomados todos juntos, em uma única vez ao dia, pois a meia-vida do medicamento é de 24 h. Promove muito menos efeitos colaterais e tem melhor tolerância gastrintestinal do que a metformina.

Tiazolidinedionas

As tiazolidinedionas atuam reduzindo a resistência periférica à insulina, principalmente em tecido adiposo e muscular. Seu mecanismo de ação é via ativação dos receptores ativados por proliferadores de peroxissomo (PPARγ), um fator de transcrição intranuclear presente principalmente no tecido adiposo, que atua promovendo a transcrição de vários genes relacionados ao aumento da sensibilidade periférica à insulina.

Quando ativado, o PPARγ promove também o aumento da lipogênese no tecido adiposo subcutâneo, com maior captação de ácidos graxos livres (AGL) por este tecido em detrimento do tecido adiposo visceral. Além disso, estimula a apoptose dos adipócitos viscerais, mais resistentes, e a proliferação de adipócitos subcutâneos, mais sensíveis à insulina. Dessa maneira, sumariamente, há menos lipólise, menor quantidade de AGL circulante, menos lipotoxicidade, menor depósito ectópico de gorduras, menor resistência à insulina e consequentemente melhor ação das células beta pancreáticas. Adicionalmente, devido ao mecanismo de atuação destes fármacos, há pequeno aumento de tecido adiposo subcutâneo com redução do tecido adiposo visceral, aumento da adiponectina e redução das adipocinas pró-inflamatórias, como interleucina-6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa).

Efeitos clínicos das tiazolidinedionas. Estudos demonstram redução na hemoglobina glicada em 0,5 a 1,5%, prevenção da falência secundária de células beta pancreáticas e redução da progressão de pré-diabetes melito para diabetes melito, sem levar à hipoglicemia. Adicionalmente, reduzem também o nível de triglicerídios – por uma pequena ativação do PPAR-alfa, mecanismo semelhante ao dos fibratos –, melhoram o número e o tamanho das partículas de lipoproteína de baixa densidade-colesterol (LDL-c) e de HDL-c, aumentam o tecido adiposo periférico, além de reduzirem o tecido adiposo visceral, a PA, a espessura médio-intimal das carótidas e fatores pró-coagulantes, acentuarem a fibrinólise e melhorarem a função endotelial. No

entanto, elevam a retenção hídrica e, consequentemente, promovem pequeno ganho de peso.

Efeitos adversos. Hepatotoxicidade, descompensação de ICC ou estados edematosos (consequência da retenção hídrica), ganho de peso, maior incidência de câncer de bexiga (ainda em estudo) e aumento do risco de fraturas (aumenta diferenciação de células pluripotentes da medula óssea, que poderiam formar osteoblastos, em células gordurosas).

Contraindicações. A metabolização das glitazonas é hepática, assim contraindica-se o seu uso em casos de doença hepática ativa com concentração de alanina aminotransferase (ALT) superior a 2 vezes e meia o limite superior da normalidade, além de pacientes com ICC classes funcionais III e IV, pelo risco de piora no quadro Deve-se evitar seu uso em mulheres pós-menopausa com osteoporose considerável. Não é necessário o ajuste de dose frente à disfunção renal, pois uma quantidade muito pequena do medicamento é excretada via renal. Portanto, não há contraindicação ao uso de glitazonas, mesmo nos casos de IRC grave, mas deve-se lembrar que essas medicações podem causar retenção hídrica, que pode ser um fator limitante nessa situação. Não há estudos na população em hemodiálise, e portanto sugere-se que esse grupo de pacientes não seja tratado com este tipo de hipoglicemiante oral.

Os fármacos disponíveis são:

- Pioglitazona (Actos®, Stanglit®, Pioglit®): comprimidos de 15, 30 e 45 mg. Posologia 15 a 45 mg 1 vez ao dia, em qualquer horário e independente da alimentação
- Rosiglitazona: saiu do mercado por aumentar o risco cardiovascular.

Não há problemas em associar o uso de glitazonas ao de metformina, ambas podem ser administradas concomitantemente e uma não interfere no metabolismo da outra.

Sulfonilureias

As sulfonilureias atuam por meio da ligação da medicação ao receptor do tipo SUR1 das células beta, estimulando o fechamento do canal de K dependente de ATP e consequente abertura dos canais de cálcio e secreção de vesículas de insulina. Portanto, estimulam a secreção pancreática de insulina de maneira glicose-independente, podendo causar hipoglicemia.

Efeitos clínicos das sulfonilureias. Reduzem entre 40 e 70 mg/dℓ a GJ, e em um a dois pontos a hemoglobina glicada, e não atuam na dislipidemia, PA ou coagulação.

Efeitos adversos. Aumentam o peso e o risco de hipoglicemias e talvez causem aceleração da falência das células beta (em estudo). Possivelmente aumentam o risco de carcinogênese, por elevarem o nível sérico de insulina, quando comparadas à metformina, porém esse risco ainda não está bem demonstrado. Algumas medicações do grupo podem reduzir o pré-condicionamento isquêmico do miocárdio, uma vez que não têm ligação específica com o receptor SUR pancreático. Dessa maneira, podem se ligar aos receptores SUR 2 das musculaturas cardíaca e vascular, acentuando o risco de arritmias fatais e da área infartada após infarto agudo do miocárdio – efeito não comprovado com gliclazida nem glimepirida.

Contraindicações. Por ter metabolização renal, contraindica-se o uso da medicação em situações de IRA e IRC. Ajustar a dose quando houver ClCr intermediário e suspender se houver ClCr inferior a 30 mℓ/min. A única exceção é a glimepirida, segura na insuficiência renal.

Os fármacos disponíveis são:

- Primeira geração: clorpropramida e tolbutamida. Têm pouco uso na prática clínica, uma vez que têm meia-vida muito longa e acarretam alto risco de hipoglicemia
- Segunda geração:
  - Glibenclamida (Daonil®). Comprimidos de 5 mg. Posologia: 2,5 a 5 mg 1 a 3 vezes ao dia. A tomada deve ser sempre fracionada, nunca tomar mais de 5 mg de uma só vez. Tem uma meia-vida muito longa e por isso alto risco de hipoglicemia. Não deve ser dada em insuficiência renal, sendo formalmente contraindicada em casos de IRC grave (ClCr < 30 mℓ/min), e devendo-se reduzir a dose se o ClCr estiver entre 30 e 60 mg/mℓ
  - Gliclazida (Diamicron® e Diamicron® MR): Diamicron®: comprimidos de 40 e 80 mg. Posologia: 40 a 80 mg 1 a 4 vezes ao dia. Diamicron® MR: comprimidos de 30 e 60 mg, que devem ser tomados em dose única de 30 até 120 mg pela manhã. Em pacientes com disfunção renal leve a moderada não é necessário ajuste de dose, mas seu uso está contraindicado se o ClCr for < 30 mℓ/min
  - Glimepirida (Amaryl®, Azulix®, Diamellitis®, Glianson®, Betes®, Bioglic®,

Diabemed®): comprimidos de 1, 2 e 4 mg. Posologia: 1 a 8 mg, em 1 a 2 tomadas ao dia. Geralmente se inicia com 1 mg e a grande maioria dos pacientes estabiliza o uso em doses que variam entre 1 e 4 mg 1 vez ao dia. O incremento até de doses mais altas geralmente não traz benefício adicional. Este fármaco é metabolizado no fígado, e os metabólitos inativos são eliminados na urina e nas fezes. Estudos mostraram que ela é muito segura em disfunção renal grave, podendo inclusive ser utilizada em situações de ClCr < 30 mℓ/min sem necessidade de ajuste de dose. No entanto, não se sabe ainda sobre sua segurança em pacientes em hemodiálise. Assim, a glimepirida é a sulfoniureia mais segura na insuficiência renal

- Glipizida (Minidiab®): apresentação 5 mg. Posologia inicial de 2,5 a 20 mg 1 ve ao dia. Caso necessário, doses maiores podem ser utilizadas, até 20 mg 2 vezes ao dia. Esta medicação é metabolizada no fígado, e eliminada 10% na forma intacta na urina, e o restante da eliminação ocorre sob a forma dos seus metabólitos inativos. Também há alguma eliminação fecal. Pode ser utilizada em IRC leve e moderada, mas está contraindicada se o ClCr for < 30 mℓ/min.

Meglitinidas

De maneira similar às sulfonilureias, as meglitinidas também agem por ligação ao receptor SUR1, mas em local diferente das sulfonilureias. Assim, estimulam a secreçãc de insulina por mecanismo similar, mas por tempo bem mais curto, normalmente suficiente apenas para cobertura adequada do período pós-prandial (secreção de primeira fase). Dessa maneira, apesar de também possibilitarem episódios de hipoglicemia, em razão da curta duração de sua ação o risco é menor.

Efeitos clínicos das meglitinidas. Promovem redução da hemoglobina glicada em 0,5 a 1%, com melhora acentuada na glicemia pós-prandial.

Efeitos adversos. Hipoglicemia raramente, ganho de peso.

Contraindicações. Recomenda-se o uso cuidadoso em pacientes portadores de IRC mas não há contraindicação formal.

Os fármacos disponíveis são:

- Repaglinida (Prandin®, Novonorm®, Posprand®). Comprimidos de 0,5, 1 e 2 mg.

Posologia: 0,5 mg a 4 mg 3 vezes ao dia, com tomada antes de cada refeição

- Nateglinida (Starlix®, Starform®). Apresentação de 120 mg. Posologia: 120 a 180 mg vezes ao dia, antes de cada refeição. Sua ação é menos intensa que a da repaglinida.

Inibidores da alfaglucosidase

Os inibidores da alfaglucosidase agem inibindo a enzima alfa glucosidase, que é diretamente responsável pela quebra dos açúcares complexos em glicose no trato gastrintestinal. Dessa maneira, retarda a absorção dos carboidratos, reduzindo o pico de glicemia pós-prandial. De fato, o carboidrato não deixa de ser absorvido, ele apenas é absorvido mais lentamente. Por este motivo, essa medicação não promove perda de peso.

Efeitos clínicos dos inibidores de alfaglicosidase. Reduzem em cerca de 20 a 70 mg/dℓ a glicemia pós-prandial, e de 0,5 a 1% a hemoglobina glicada, fenômeno observado em estudos. Não leva à hipoglicemia e não promove alteração do peso.

Eventos adversos. Causam muita intolerância gastrintestinal, principalmente dor abdominal, flatulência e diarreia.

Contraindicações. Doenças intestinais inflamatórias, como retocolite ulcerativa, doença de Crohn, doença hepática ou ClCr < 25 mℓ/min.

O fármaco disponível é acarbose (Aglucose®) – comprimidos de 50 e 100 mg, posologia: 50 a 100 mg 3 vezes ao dia, tomada antes de cada refeição.

Agonistas e análogos do peptídio semelhante ao glucagon 1

O peptídio semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) é um hormônio produzido no íleo a partir do gene do pró-glucagon. Este gene é expresso no sistema nervoso central, no pâncreas e nos intestinos. No intestino, as células L-intestinais clivam o pró-glucagon de maneira a formar GLP-1, GLP-2 e outros derivados, como o peptídio de intervenção 2 (IP2) e a glicentina. No pâncreas, a clivagem do pró-glucagon dá origem ao glucagon e outros derivados, como o *major proglucagon fragment*.

O GLP-1 endógeno tem meia-vida extremamente curta, de 1 a 2 min, pois é rapidamente degradado pelas enzimas DPP4 (dipeptidil peptidase-4), que converte as formas ativas (GLP-1 amido 7-36 e 7-37) nas formas aparentemente inativas, com dois carbonos a menos (GLP-1 amido 9-36 e 9-37). Fisiologicamente, nossos níveis séricos

deste hormônio são algo em torno de 0 a 5 mol/ℓ no jejum, e 20 a 60 mol/ℓ nos períodos pós-prandiais. Pacientes com diabetes melito tipo 2 e obesidade tendem a apresentar menor concentração sérica de GLP-1 do que a população magra e não diabética.

Para resolver o problema da meia-vida curta do GLP-1, foram desenvolvidos os análogos de GLP-1, que são moléculas muito semelhantes ao GLP-1 original, mas modificadas (97% de semelhança com o GLP-1 natural), visando obter uma maior meia-vida, por uma menor metabolização e maior afinidade pelos receptores de GLP-1. Desenvolveram-se também os agonistas de GLP-1, que são moléculas um pouco diferentes da molécula original, mas que também se ligam e ativam os receptores de GLP-1, sendo resistentes à clivagem pela enzima DPP4. Tanto os agonistas quanto os análogos de GLP-1 atuam aumentando o efeito incretínico, ou seja, a secreção de insulina dependente da glicose ingerida por via oral, ligando-se a receptores de incretinas nas células beta, estimulando a produção de adenosina monofosfato cíclico (cAMP) na presença de glicose, além da produção de ATP. Na presença de cAMP e ATP, passa a haver estímulo para produção e liberação de grânulos de insulina na circulação.

Além disso, essas medicações têm efeito de retardar o esvaziamento gástrico, inibir o apetite em nível hipotalâmico e reduzir a secreção pancreática de glucagon, reduzindo a hiperglucagonemia do paciente diabético. *In vitro*, estudos demonstraram potencial ação proliferativa e antiapoptótica de células beta. Alguns estudos recentes colocam em investigação potencial proliferação e desdiferenciação de células pancreáticas *in vivo*.

Efeitos clínicos dos agonistas e análogos de GLP-1. Reduzem 1% na hemoglobina glicada, ajudam na perda de peso, diminuem a glicemia de jejum e a glicemia pós-prandial, principalmente, além de reduzirem a variabilidade glicêmica e melhorarem a função das células beta.

Efeitos adversos. Náuseas, presentes em até 30% dos pacientes, são o efeito mais comum, sendo geralmente transitório. Além disso, pode haver vômitos e piora da doença do refluxo gastresofágico (DRGE), dor abdominal, diarreia, cefaleia e pancreatite (alguns casos relatados com exenatide). Também são descritos sintomas de infecção de vias respiratórias superiores, sinusite e nasofaringite com o liraglutide, elevação da PA e cefaleia. Cerca de 6 a 9% dos pacientes podem desenvolver anticorpos antiexenatide ou antiliraglutide, causando menor atuação do fármaco a longo

prazo. Muito raramente, podem causar hipoglicemia, principalmente se associados a outros medicamentos, como sulfoniureias ou meglitinidas. Por fim, houve relatos de casos de carcinoma medular de tireoide em ratos em uso de liraglutide. Posteriormente detectou-se que as células parafoliculares de tireoide de humanos não têm receptores para GLP-1, ao contrário do que acontece com as mesmas células de ratos. Ainda está em estudo se estas medicações têm associação causal ou não com maior índice de carcinoma de pâncreas detectado em algumas séries de pacientes em estudo.

Contraindicações. O uso de exenatide é restrito em pacientes com IRC, com ClCr < 30 mℓ/min, com indicação de restrição de dose a partir de ClCr de 50 mℓ/min. Em contrapartida, para o liraglutide, não é necessário corrigir a dose para função renal, uma vez que ele é metabolizado por endopeptidases séricas. Só se orienta a não prescrever liraglutide se os pacientes tiverem alto risco de carcinoma medular de tireoide.

Os fármacos disponíveis são:

- Exenatide (Byetta®). Peptídio de 39 aminoácidos, com 50% de homologia com o GL 1 natural. Portanto, é um agonista do GLP-1. Apresentação: caneta de 5 e de 10 μg Posologia: 5 a 10 μg de uso subcutâneo 2 vezes ao dia. Começar com 5 μg 2 vezes ao dia e depois de 1 mês aumentar para 10 μg 2 vezes/dia, se necessário. Indicada a aplicação entre 15 e 60 min antes do café da manhã e do jantar, aguardando-se 10 s para a retirada da agulha do subcutâneo. A medicação deve permanecer refrigerada em geladeira. Cada caneta tem sua dose fixa, não sendo possível titulação de dose
- Exenatide de longa duração (Bydureon®): formulação similar ao exenatide, porém co modificações estruturais que possibilitam o uso semanal da medicação. Apresentação: seringa e solução de 2 mg. Dose única semanal. Seu uso está contraindicado em pacientes com ClCr < 45 mℓ/min. Ainda indisponível no Brasil
- Liraglutide (Victoza®). Peptídio com 79% de homologia com o GLP-1 natural. É un análogo do GLP-1. Apresentação: caneta com 18 mg. Posologia: 0,6, 1,2 e 1,8 mg em dose única subcutânea, em qualquer horário do dia. Normalmente, inicia-se com dose mínima e progride-se a dose conforme demanda e efeitos colaterais. Não há necessidade de ajuste para função renal. Esta caneta não precisa ser guardada em geladeira
- Lixisenatide (Lyxumia®): novo agonista de GLP-1 disponível no mercado.

Apresentação: canetas com 10 e 20 μg. Posologia: iniciar com 10 μg 1 vez ao dia, durante 14 dias, e depois aumentar para 20 μg, 1 vez ao dia, antes do café ou da refeição da noite. A caneta em uso não precisa ficar refrigerada, mas apenas a que ainda não foi aberta, pois ela dura vários dias fora da geladeira.

Inibidores de DPP4

Grupo de fármacos que ativam o sistema incretínico de maneira indireta, pela inibição da enzima DPP4, metabolizadora de GLP-1 endógeno. Essa enzima atua diretamente clivando GLP-1, substância P e bradicinina. Dessa maneira, a meia-vida do GLP-1 endógeno aumenta, além de promover redução dos metabólitos intermediários da clivagem do hormônio, que podem ou não ter efeito biológico. Todos os membros desta classe são usados por via oral.

Efeitos clínicos dos inibidores de DPP4. Reduzem a hemoglobina glicada em 0,7 a 1%. Portanto, são menos potentes em baixar a hemoglobina glicada do que os análogos de GLP-1. Têm efeito neutro no peso e pelo seu mecanismo de ação não causam hipoglicemia, além de potencialmente promoverem preservação das células beta.

Efeitos adversos. Cefaleia (secundária ao acúmulo de bradicinina), sintomas de infecção das vias respiratórias superiores, nasofaringite (também pelo potencial aumento da bradicinina), náuseas (raro) e pancreatite (raro). Trabalhos recentes em estudos de necropsia demonstraram potenciais atipias em células pancreáticas, porém ainda sem impacto comprovado com relação ao seu uso clínico.

Contraindicações. A depender de cada fármaco, seu uso deve ser cuidadoso em pacientes com IRC ou IRA e naqueles com insuficiência hepática.

Os fármacos disponíveis são:

- Sitagliptina (Januvia®). Comprimidos de 25, 50 e 100 mg. Posologia: 25 a 100 mg 1 vez ao dia. Em paciente com ClCr < 50 mℓ/min, uso máximo recomendado de 50 mg/dia. Se ClCr < 30 mg/mℓ ou se paciente já em diálise, a dose máxima é de 25 mg/dia. Em casos de insuficiência hepática leve e moderada, o uso da medicação é aparentemente seguro. No entanto, em pacientes com casos mais graves, mais de nove pontos no escore de Child Pugh, não existem estudos que garantam o uso da mesma

- Sitagliptina associada à metformina (Janumet®). Comprimidos com dose fixa de sitagliptina de 50 mg associados a doses variáveis de metformina 500, 850 e 1.000 mg. Indicado o uso 1 a 2 vezes ao dia. Tem as mesmas contraindicações dos fármacos que o compõem
- Sitagliptina associada à metformina XR (Janumet® XR). Comprimidos com 50 ou 10 mg de sitagliptina associados a metformina de liberação prolongada 500 ou 1.000 mg. Apresentações: 50/500 mg, 50/1.000 mg, 100/500 mg, 100/1.000 mg. Posologia: 1 comprimido ao dia
- Vildagliptina (Galvus®). Comprimidos de 50 mg. Posologia: 25 a 100 mg/dia. Caso opte pela dose máxima, é indicada a divisão da dose em duas vezes pelo risco de hepatotoxicidade, e as doses menores podem ser ministradas em dose única. Não há necessidade de ajuste de dose se houver insuficiência renal leve; para insuficiência renal moderada, grave ou em hemodiálise (uso com cautela devido à experiência limitada), a dose máxima recomendada é 50 mg ao dia. Além disso, é contraindicada em pacientes com insuficiência hepática se as transaminases estiverem elevadas > 2,5 vezes o limite superior de normalidade
- Vildagliptina associada à metformina (Galvus® Met). Comprimidos associando vildagliptina e metformina com dose fixa de 50 mg de vildagliptina e doses variáveis de metformina de 500, 850 e 1.000 mg. Uso de 1 e 2 vezes ao dia
- Saxagliptina (Onglyza®). Comprimidos de 2,5 e 5 mg. Posologia: 2,5 a 5 mg 1 vez ao dia. Em casos de disfunção renal leve, não há necessidade de ajuste de dose. Para ClCr < 50 mℓ/min é indicado o uso de dose máxima de 2,5 mg ao dia, e a mesma dose é indicada em pacientes com disfunção renal mais grave e até mesmo em hemodiálise, porém neste grupo há menos evidências de segurança. Não há estudos em pacientes em diálise peritoneal. Esta medicação também é segura em qualquer grau de disfunção hepática e não é necessário ajuste de dose nessa situação
- Saxagliptina associada à metformina XR (Kombiglyze® XR). Comprimidos associan 2,5 ou 5 mg de saxagliptina a 500 a 1.000 mg de metformina de liberação prolongada. Apresentações: 2,5/1.000 mg, 5/500 mg e 5/1.000 mg. Posologia: 1 comprimido ao dia
- Linagliptina (Trayenta®). Comprimidos de 5 mg. Posologia: 5 mg 1 vez ao dia. Não h necessidade de ajuste em caso de disfunção renal e nem em disfunção hepática de

qualquer gravidade

- Linagliptina com metformina (Trayenta® Duo): linagliptina 2,5 mg com metformina e doses variadas (500, 850 ou 1.000 mg)
- Alogliptina (Nesina®). Comprimidos de 6,25, 12,5 e 25 mg. Posologia: 6,25 a 25 mg. Há necessidade de ajuste renal com dose máxima de 12,5 mg, quando o ClCr estiver entre 30 e 60 mℓ/min, e ainda mais restrito quando houver insuficiência renal grave, com indicação de uso de 6,25 mg ao dia, nesses casos.

Glicosúricos | Inibidores da SGLT2

Os glicosúricos são uma recente classe de fármacos que atuam inibindo a reabsorção de glicose nos túbulos contorcidos proximais (TCP) dos rins.

Os rins fisiologicamente realizam transporte passivo de glicose através de canais transportadores de glicose dos tipos 1 e 2 (GLUT-1 e GLUT-2) e transporte ativo de glicose através dos canais SGLT (cotransportadores de sódio-glicose) 1 e 2, que são, na realidade, cotransportadores de sódio e glicose. Por esses dois mecanismos, atuam na homeostase glicêmica.

Estudos inicialmente em ratos diabéticos demonstraram que, na presença de hiperglicemia, há maior expressão dos receptores SGLT tipo 2 e GLUT tipo 2 nos túbulos renais. Outros estudos já demonstram que pacientes diabéticos mostram maior reabsorção tubular de glicose, e a carga filtrada de glicose é diretamente proporcional à glicemia e à taxa de filtração glomerular. Geralmente, 90% da glicose filtrada é reabsorvida no segmento inicial do TCP, enquanto os outros 10% são reabsorvidos no segmento mais distal do mesmo.

Criados para atuar exatamente nesse mecanismo fisiopatológico, os inibidores de SGLT2 atuam inibindo o transporte de glicose ativo que ocorre justamente através do canal localizado no primeiro segmento do TCP, o SGLT tipo 2.

Efeitos clínicos dos glicosúricos. Reduzem em cerca de 25 mg/dℓ a GJ e 1% a hemoglobina glicada. Como atuam apenas no rim, não levam à hipoglicemia. Demonstra-se ainda aumento da concentração de colesterol-HDL, redução de triglicerídios e da PA, bem como perda de peso. Não parecem causar piora de função renal. Estudos mais recentes sugerem potencial influência destas medicações em preservação de célula beta-pancreática e níveis de peptídeo C.

Efeitos colaterais. Podem induzir hiponatremia por alterarem a dinâmica de reabsorção renal, além de desidratação (secundária à diurese osmótica pela glicosúria), e principalmente parecem aumentar o risco de infecção de trato urinário (cerca de 11% dos usuários, comparado a 6% nos usuários de glipizida) e infecções genitais, como candidíase vaginal. No mês de maio de 2015, o órgão regulador de medicamentos americano, Food and Drug Administration (FDA), lançou um alerta para casos de cetoacidose diabética para medicações desta classe, sendo que este efeito segue em observação.

Os fármacos disponíveis são:

- Dapagliflozina (Forxiga®). Apresentação de 5 e 10 mg. Posologia: 10 mg 1 vez ao d em dose única. Por falta de estudos, o uso em pacientes com disfunção renal moderada e grave é contraindicado (ClCr < 50 mℓ/min)
- Empagliflozina (Jardiance®). Apresentação: comprimidos de 10 e 25 mg. Posologia: 10 a 25 mg 1 vez ao dia, em qualquer horário. Contraindicado se o ClCr for < 45 mℓ/min
- Canagliflozina (Invokana®). Apresentação: comprimidos de 100 e 300 mg. Posologia 100 a 300 mg 1 vez ao dia. Para idosos (acima de 75 anos), pacientes em uso de diuréticos de alça e pacientes com *clearance* de creatinina de 45 a 60 mℓ/min, recomenda-se dose de 100 mg. Contraindicado se ClCr < 45 mℓ/min por falta de estudos nesta população. A dose de 300 mg também apresenta bloqueio do SGLT-1 intestinal
- Canaglifozina com metformina (Invokamet®): canaglifozina nas doses de 50 e 150 mg associado à metformina nas doses de 500 a 1.000 mg – ou seja, há quatro tipos de medicamentos com posologias diferentes. Indicado o uso 2 vezes ao dia, titulando as doses das medicações, não excedendo 300 mg de canaglifozina e 2.000 mg de metfomina. Contraindicado se a creatinina for > 1,5 mg/dℓ em homens, ou > 1,4 mg/dℓ em mulheres, ou o ClCr < 45 mℓ/min. Até meados de 2015, ainda não disponível no Brasil.

Na Tabela 116.4 há um grande resumo sobre a segurança hepática e renal das drogas antidiabéticas orais disponíveis atualmente.

Tabela 116.4 Segurança hepática e renal dos antidiabéticos.

Antidiabético oral	ClCr 30-50	ClCr < 30	Diálise	Insuficiênciahepática
Metformina	Dose máxima de 1 g/dia	Não utilizar	Não utilizar	Não utilizar
Pioglitazona	Sem ajuste de dose	Sem ajuste de dose	Não utilizar	Não utilizar
Glibenclamida	Usar com cautela	Não utilizar	Não utilizar	Sem contraindicação
Gliclazida	Usar com cautela	Não utilizar	Não utilizar	Não utilizar
Glipizida	Usar com cautela	Não utilizar	Não utilizar	Não utilizar
Glimepirida	Sem ajuste de dose	Sem ajuste de dose	Não utilizar	Não utilizar
Meglitinidas	Usar com cautela	Usar com cautela	Não utilizar	Sem contraindicação
Acarbose	Usar com cautela	Não utilizar	Não utilizar	Não utilizar
Sitagliptina	Dose máxima de 50 mg/dia	Dose máxima de 25 mg/dia	25 mg/dia	Sem contraindicação
Vildagliptina	Dose máxima de 50 mg/dia	Dose máxima de 50 mg/dia	50 mg/dia	Não utilizar
	Dose	Dose		

Saxagliptina	máxima de 2,5 mg/dia	máxima de 2,5 mg/dia	2,5 mg/dia	Sem contraindicação
Linagliptina	Sem ajuste de dose	Sem ajuste de dose	Sem ajuste de dose	Sem contraindicação
Exenatide	Dose máxima de 5µg 2 vezes/dia	Não utilizar	Não utilizar	Sem contraindicação
Liraglutide	Sem ajuste de dose	Sem ajuste de dose	Não utilizar	Sem contraindicação
Lixisenatide	Não utilizar	Não utilizar	Não utilizar	Sem contraindicação
Dapagliflozina	Não utilizar	Não utilizar	Não utilizar	Sem contraindicação
Empagliflozina	Não utilizar	Não utilizar	Não utilizar	Sem contraindicação
Canagliflozina	Não utilizar	Não utilizar	Não utilizar	Sem contraindicação

Sugestões de leitura

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2015. Diabetes Care. 2015;38(supl 1) Barnett A et al. Management of type 2 diabetes: new and future developments in treatment. *Lancet.* 2011;378(182).

Defronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes.* 2009;58(773).

Defronzo RA et al. Actos Now for the prevention of diabetes (ACT NOW) study. *BMC Endocr Disord.* 2009;29(9).

Lebovitz HE. Tratamento da hiperglicemia com agentes anti-hiperglicemiantes orais no diabetes tipo 2. In: Kahn CR Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. *Joslin – Diabetes* melito. 14.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009.

Matthews DR et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the study of Diabetes *Diabetologia*. 2012.

Philippe J. Antidiabetic drugs and kidney disease. Recomendations of the Swiss Society for Endocrinology and Diabetology. *Swiss Med Wkly.* 2012;142:w13629.

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*

1993;329(977).

117

Tratamento do Diabetes Melito | Insulinas e Transplante de Pâncreas

Introdução

O uso de insulinas foi por algum tempo a única terapia disponível para o adequado controle do paciente diabético. Essencialmente, é o tratamento base para pacientes portadores de diabetes melito tipo 1 ou 2 com falência completa pancreática.

O uso de insulinas em pacientes portadores de diabetes melito tipo 2 ainda com função pancreática mantida está bem indicado para situações de descontrole glicêmico intenso, instabilidade clínica, contraindicações a medicações por via oral e especialmente quando, mesmo em uso de múltiplas medicações por via oral, o paciente não atingiu seu alvo glicêmico ideal.

Em todas as situações em que está indicado o uso de insulinoterapia, esse tratamento deve ser indicado e monitorado por profissional médico capacitado, com monitoramento de glicemia capilar e consultas regulares para minimizar os riscos de hipoglicemias.

Tipos de insulina

■ Insulina rápida (regular)

Trata-se de uma insulina humana ligada a cristais de zinco e dissolvida em líquido transparente. Por conta de sua ligação aos cristais de zinco, há agregação dos monômeros de insulina em hexâmetros, e após sua aplicação subcutânea, a forma hexamérica original vai se transformando em dímeros e monômeros, que conseguem ser absorvidos pelo endotélio para a circulação. Isso provoca retardo parcial em sua absorção, fazendo com que esse tipo de insulina tenha um perfil de ação particular.

Uso subcutâneo

- Início de ação: 30 a 60 min
- Pico de ação: 2 a 4 h
- Duração de ação: 6 a 8 h
- Aplicação: 30 min antes da refeição.

Quando aplicada por via intravenosa (IV), não ocorre a transformação descrita, de modo que sua ação passa a ser instantânea, com meia-vida de apenas 10 min. Nessa situação, seu comportamento se torna idêntico ao de uma insulina ultrarrápida aplicada de forma IV. Se administrada no tecido intramuscular, apresenta atuação diferenciada, com meia-vida estimada em torno de 20 min – ou seja, sua absorção se torna mais rápida.

Assim sendo, o uso da insulina regular em sua forma usual (subcutânea) é indicado essencialmente para controle das glicemias pós-prandiais (GPP), tentando mimetizar de maneira aproximada o aumento da secreção de insulina endógena que ocorre nessas situações.

Apresentações comerciais

- Frasco de insulina para aplicação com seringa (frascos de 10 mℓ):
  - Humulin R
  - Novolin R
  - Isuman R
  - Isunorm R
  - Wosulin R
- Canetas descartáveis com insulina regular (3 mℓ):
  - Humulin R
  - Novolin R
- Canetas reutilizáveis com o respectivo refil (3 mℓ):
  - Caneta Humapen Luxura e Humulin R refil
  - Caneta Novopen 3 e Novolin R refil.

Insulina Lispro

É um análogo de insulina com ação ultrarrápida. Há uma modificação da molécula original da insulina, com o objetivo de evitar a agregação das moléculas dessa insulina no subcutâneo. Dessa maneira, as diferentes moléculas comportam-se como monômeros de insulina, promovendo grande rapidez na absorção desta, mesmo quando aplicadas por via subcutânea. Assim como a insulina regular, tem boa atuação no controle da GPP. É formada pela inversão nas posições dos aminoácidos lisina (B29) e prolina (B28) da cadeia beta da insulina.

Uso subcutâneo

- Início de ação: 15 a 30 min
- Pico de ação: 30 a 60 min
- Duração de ação: 3 a 4 h
- Aplicação: 15 min ou imediatamente pré-prandial.

Se utilizada por via intravenosa, apresenta o mesmo perfil da insulina regular, com ação imediata e meia-vida de 10 min.

Apresentações comerciais

- Frasco de insulina para aplicação com seringa (frascos de 10 mℓ): Humalog
- Canetas descartáveis com insulina lispro: insulina Humalog Kwikpen 3 mℓ
- Caneta reutilizável com refil para caneta (3 mℓ): caneta Humapen Luxura e Humalog refil.

Insulina Aspart

É um análogo de insulina com ação ultrarrápida e que apresenta farmacocinética muito similar à da insulina Lispro. É formada pela substituição de um aminoácido prolina por ácido aspártico com carga elétrica negativa na posição 28 da cadeia beta da insulina.

Uso subcutâneo

- Início de ação: 15 a 30 min
- Pico de ação: 30 a 60 min
- Duração de ação: 3 a 4 h
- Aplicação: 15 min ou imediatamente pré-prandial.

Apresentações comerciais

- Frasco de insulina para aplicação com seringa: Novorapid
- Caneta descartável com insulina Aspart: insulina Novorapid Flexpen 3 mℓ
- Caneta reutilizável com refil para caneta: caneta Novopen 3 e Novorapid refil.

Insulina Glulisina

É um análogo da insulina mais recente, que mantém ações ultrarrápida e farmacocinética similares às das insulinas Lispro e Aspart. É formada pela troca de asparagina por lisina na posição 3 da cadeia beta da insulina e de lisina por ácido glutâmico na posição 29 da mesma cadeia.

Uso subcutâneo

- Início de ação: 15 a 30 min
- Pico de ação: 30 a 60 min
- Duração de ação: 3 a 4 h
- Aplicação: 15 min ou imediatamente pré-prandial.

Apresentações comerciais

- Frasco de insulina para aplicação com seringa: Apidra
- Caneta descartável com insulina glulisina: caneta Solostar e insulina Apidra
- Caneta reutilizável com respectivo refil: caneta Clikstar e Apidra refil.

Insulina NPH

É uma insulina humana, ligada a moléculas de zinco e protamina. Esta ligação com a protamina deixa a insulina humana com menos solubilidade e consequentemente promove o retardo em sua absorção após a aplicação em tecido subcutâneo, que é a única via permitida para administração. Esta foi a primeira insulina de ação mais prolongada disponível comercialmente.

Além disso, é a própria adição da protamina que faz com que essa insulina tenha aspecto leitoso, sendo que para a correta ação da insulina, esta deve ser agitada cuidadosamente, adquirindo aspecto homogêneo.

Por conta de sua lenta absorção, o seu uso está indicado essencialmente para o

controle de glicemias basais ou pré-prandiais.

Uso subcutâneo

- Início de ação: 1 a 3 h
- Pico de ação: 6 a 8 h
- Duração de ação: 12 a 16 h
- Aplicar antes do café, antes do almoço e ao deitar.

A insulina NPH ainda pode ser combinada a insulinas de ação rápida ou ultrarrápida, desde que a aspiração destas insulinas seja sempre antes da NPH, para não contaminar o frasco da insulina rápida com protamina e acabar retardando a sua absorção.

Também existem disponíveis formulações comerciais já pré-misturadas, com composição mista de insulina NPH e insulinas rápidas.

Apresentações comerciais

- Frascos para aplicação com seringa:
  - Humulin N
  - Novolin N
  - Insuman N
  - Insunorm N
- Canetas descartáveis com NPH:
  - Humulin N
  - Novolin N
- Canetas reutilizáveis com refil para caneta:
  - Caneta Humapen Luxura e Insulina Humulin N refil
  - Caneta Novopen 3 e Insulina Novolin N refil.

Insulina Glargina

Este é um análogo de insulina de ação longa, praticamente sem pico, que cobre aproximadamente 24 h do dia.

Trata-se de uma insulina de pH ácido (pH 4) que, ao ser aplicada em tecido

subcutâneo (única via de administração), sofre transformação de sua composição para pH neutro, ocorrendo transformação das moléculas em microprecipitados insolúveis de insulina, levando à absorção lentificada das substâncias, durando cerca de 24 h e não apresentando pico de ação. Dessa maneira, são indicadas para controle da glicemia basal e pré-prandial. É formada pela substituição de asparagina pela glicina na posição 21 da cadeia A da insulina, enquanto se adicionam dois resíduos de arginina na posição 30 da cadeia B.

Além disso, justamente por ser veiculada em meio ácido, esta é a única insulina que não pode ser misturada com as outras em um mesmo recipiente, e pode causar alguma dor leve à administração. Está aprovada para uso em crianças a partir de 6 anos de idade.

Uso subcutâneo

- Início de ação: 1 h
- Pico de ação: não tem
- Duração de ação: 11 a 24 h
- Aplicar 1 vez/dia, sempre no mesmo horário.

Apresentações comerciais

- Frasco para aplicação com seringa: Lantus
- Caneta descartável com insulina: insulina Lantus e caneta Solostar
- Caneta reutilizável com o respectivo refil: caneta Clikstar e Lantus refil.

Recentemente foi lançada a insulina glargina em uma apresentação mais concentrada (Toujeo®), contendo 300 UI/mℓ – a Lantus® contém 100 UI/mℓ. Essa apresentação seria vantajosa para pacientes com alta resistência à insulina, que requerem doses elevadas da medicação. Este produto ainda não está disponível no Brasil.

Insulina Detemir

É um análogo da insulina de ação longa, em pH neutro, com leve pico e duração menor que a glargina, com objetivo de manter a glicemia basal. É formada pela remoção da lisina na posição 30 da cadeia B e adição de uma cadeia de ácido graxo à lisina na

posição 29 da cadeia B. Está aprovada para uso em crianças a partir de 2 anos de idade.

Uso subcutâneo

- Início de ação: 1 h
- Pico de ação: discreto em 3 a 9 h
- Duração de ação: 6 a 23 h
- Aplicar 1 ou 2 vezes ao dia.

Apresentações comerciais

- Frasco para aplicação com seringa: não há no mercado
- Caneta descartável com insulina Detemir: insulina Levemir e caneta Flexpen
- Caneta reutilizável com o respectivo refil: caneta Novopen 3 e insulina Levemir refi

Insulina Degludeca

É um análogo da ação ultralonga de insulina, criada pela eliminação da treonina na posição 30 da cadeia B e adição de um ácido graxo ao resíduo de lisina na posição 29 da cadeia B. Após a aplicação, forma multi-hexâmeros no tecido subcutâneo, que se dissociam lentamente, sendo absorvida de maneira contínua e lenta pela circulação, tornando-se uma insulina plana, sem pico de ação e com maior estabilidade, garantindo meia-vida mais prolongada.

Uso subcutâneo

- Início de ação: 21 a 41 min
- Pico de ação: não apresenta
- Duração da ação: 42 h
- Aplicação: uma vez ao dia. Permite flexibilização dos horários de aplicação.

Apresentações comerciais

- Frasco para aplicação com seringa: não há no mercado
- Caneta descartável com insulina Degludeca: caneta FlexTouch® e insulina Tresiba
- Caneta reutilizável com o respectivo refil: caneta Novopen® e insulina Tresiba Penfi

Insulinas pré-mistura

São apresentações comerciais já formuladas que utilizam composição mista de insulina basal e rápida com diferentes tipos de insulina e em diferentes proporções.

Seu uso permite a diminuição de aplicações e facilidade de adesão para pacientes com alguma restrição ao uso. No entanto, por serem apresentações pré-montadas, muitas vezes o controle individualizado da glicemia de cada paciente não é possível, sendo por isso usadas em situações de exceção.

Apresentações comerciais(uso subcutâneo)

- Humulin 70/30 (70% NPH/30% Regular): refil para caneta Humapen Luxura ou fras para aplicar com seringa
- Humalog MIX 25/75 (25% Lispro/75% Lispro com Protamina): Kwikpen canet descartável ou refil para caneta Humapen Luxura
- Humalog MIX 50/50 (50% lispro/50% Lispro com Protamina): Kwikpen canet descartável ou refil para caneta Humapen Luxura
- Novomix 70/30 (insulina Aspart com Protamina 70%/Aspart 30%): Flexpen canet descartável ou refil para caneta Novopen 3.

Insulina inalável

Está em comercialização desde fevereiro de 2015, nos EUA, uma nova insulin inalável: Afrezza. Trata-se de um análogo de insulina também produzido por técnica de ácido desoxirribonucleico (DNA) recombinante com perfil de ação semelhante à insulinas ultrarrápidas. Está disponível em cápsulas para inalação contendo 4 e 8 UI. Está contraindicada em pacientes com doença pulmonar crônica e fumantes. Antes do início do uso, é recomendável a avaliação clínica e a realização de espirometria, a qual deve ser repetida em 6 meses e depois anualmente. O uso não foi liberado para crianças. Ainda não está disponível no Brasil.

Princípios de insulinização

Para o início da insulinização, deve-se calcular a dose total de insulina que será utilizada, de acordo com o peso da pessoa e as condições clínicas do paciente. Em indivíduos adultos, a dose inicial de insulina calculada é 0,5 UI/kg/dia e a dose plena

usual de insulina varia entre 0,7 e 1 UI/kg/dia, dependendo do grau de sensibilidade à insulina daquele indivíduo. Nos idosos ou em outras condições que aumentem o risco de hipoglicemia, a dose total inicial pode ser reduzida para 0,3 UI/kg/dia. Na gestação, em vigência de infecções graves, durante o uso de corticoides e no período da puberdade, geralmente a resistência à insulina é maior e, consequentemente, a dose calculada de insulina também precisa ser maior.

Na insulinização plena, tenta-se mimetizar a secreção endógena de insulina, na qual 50% correspondem à secreção basal desse hormônio e os outros 50% correspondem aos picos de insulina pós-ingestão alimentar. Assim, a dose total de insulina deve ser dividida em 50% para insulina basal (NPH ou análogo de ação longa) e 50% para insulina em *bolus* (regular ou análogos de ação ultrarrápida). A NPH é utilizada usualmente em duas a três aplicações ao dia (ao acordar, no almoço e ao deitar), com a dose dividida de acordo com o perfil de resistência e sensibilidade de cada indivíduo. Já os análogos de ação prolongada são aplicados 1 vez ao dia no caso da glargina (raramente essa insulina não chega a cobrir as 24 h, de modo que é necessário dividi-la em 2 vezes ao dia), 1 a 2 vezes ao dia (no caso da insulina Detemir) ou 1 vez ao dia (em média) no caso da insulina degludeca, que, devido a seu maior tempo de meia-vida, pode ser aplicada em horários mais flexíveis.

A dose da insulina em *bolus* pode ser distribuída igualmente entre as três principais refeições ou com uma distribuição de acordo com o perfil alimentar e de sensibilidade de cada paciente em cada refeição. Geralmente, a resistência à insulina é maior pela manhã.

Após a prescrição da insulina, caso os alvos terapêuticos não tenham sido atingidos, os ajustes da dose devem ser feitos somente após 48 a 72 h, que é o tempo necessário para serem observados os efeitos plenos da insulina. Quando as glicemias pós-prandiais estão fora do alvo, devem ser ajustadas as doses da insulina regular/ultrarrápida aplicadas antes daquela refeição. Quando a glicemia pré-prandial estiver ruim, deve-se observar a dose da insulina lenta que foi aplicada anteriormente para ajuste.

Insulinização no paciente com diabetes melito tipo 1

A insulinização do paciente com diabetes melito tipo 1 pode ser feita de maneira fixa,

ou seja, semelhante ao explicado anteriormente nos princípios de insulinização. Calcula-se a dose por quilo de peso e divide-se a dose total em 50% basal e 50% em *bolus*, ou o paciente pode aprender a fazer dose da insulina em *bolus* da refeição, conforme a contagem de carboidratos. Esta é uma técnica que deixa o paciente com mais liberdade de comer o que quiser em cada refeição, desde que aumente sua dose de insulina rápida nos dias em que consumir mais carboidratos, e reduza nos dias em que consumir menos carboidratos. Geralmente, inicia-se orientando 1 UI de insulina para cada 15 g de carboidratos ingeridos naquela refeição – o paciente precisa fazer um curso, e recebe um livro contendo uma listagem da quantidade de carboidratos presentes nos principais alimentos do dia a dia. Caso o paciente esteja apresentando incrementos de glicemia muito altos após a refeição mesmo com esta contagem, então se pode diminuir a razão da contagem para 1 UI para cada 12 g, ou para 10 g de carboidrato, por exemplo – esse valor vai sendo ajustado individualmente para cada paciente. Da mesma maneira, essa razão pode ser mudada para 1:20 ou valores menores, em caso de queda importante da glicemia com a dose de insulina aplicada.

Além disso, o paciente pode aprender a fazer a correção da glicemia pré-prandial com doses extras de insulina. Geralmente se orienta inicialmente a aumentar 1 UI de insulina para cada 50 mg/dℓ de glicemia pré-prandial que estiver acima da glicemia-alvo do paciente, que geralmente se determina se em torno de 100 mg/dℓ de glicemia no período pré-prandial. Ou seja, a partir de 150 mg/dℓ, o paciente deveria aumentar em uma unidade o valor de insulina em *bolus* determinado para aquela refeição. A partir de 200 mg/dℓ, deve-se aumentar 2 UI na dose em *bolus* da insulina. Da mesma maneira, esse fator de sensibilidade pode mudar para 1:40 para indivíduos mais resistentes, geralmente os mais obesos, e para 1:60 para os indivíduos mais sensíveis, geralmente os mais magros. Esse fator de sensibilidade é modificado individualmente pelo médico, conforme o controle glicêmico que o paciente apresentar em cada consulta.

Insulinização no paciente com diabetes melito tipo 2

A insulina no paciente com diabetes melito tipo 2 pode ser utilizada em diversos esquemas. Inicialmente, a prescrição de uma insulina NPH ou análogo de ação longa ao deitar na dose de 10 UI ou 0,1 UI/kg pode ser útil para controlar a glicemia de jejum dos pacientes que ainda estão fora da meta com o uso de antidiabéticos orais. Pacientes com hiperglicemias pós-prandiais podem utilizar somente o esquema de insulinas

rápidas antes das refeições. Por fim, o paciente com diabetes melito tipo 2 e falência pancreática pode necessitar de insulinização plena (múltiplas doses, com esquema basal-*bolus*). É preciso lembrar de suspender os secretagogos de insulina ao iniciar a insulinização plena. Lembre-se também que a meformina e as medicações que têm ação em melhorar a sensibilidade à ação da insulina não devem ser suspensas nesses pacientes, elas devem ser utilizadas em conjunto com a insulina.

Orientações gerais

Os pacientes devem receber orientações gerais sobre:

- Locais de aplicação: a insulina deve ser aplicada em injeção subcutânea, em abdom (exceto na região periumbilical), coxas, nádegas ou braços. O local de aplicação pode influenciar na velocidade de absorção da droga, sendo mais rápida em abdome, seguido de braços, coxas e nádegas
- Rodízio dos locais de aplicação: para evitar lipodistrofias, evita-se a aplicação de insulina sempre no mesmo local. Existem diversos esquemas de rodízio dos locais de aplicação
- Armazenamento e transporte de insulina: as medicações devem ser mantidas refrigeradas (não congelar) para adequada conservação. A insulina utilizada não precisa ser conservada em geladeira, mas não deve ser exposta a altas temperaturas. Após aberto, o frasco deve ser descartado em até 30 dias, com exceção da insulina Degludeca, que tem validade de 56 dias. Os fracos fechados de todos os tipos de insulinas devem ser descartados de acordo com o prazo de validade estipulado pelo fabricante
- Aplicação da dose: prescrever e orientar sobre os dispositivos para aplicação, com seringas, canetas ou agulhas necessárias. Deve-se utilizar a menor agulha possível, atualmente estão disponíveis agulhas de 4, 5, 6, 8 e 12 mm, sendo esta última proscrita. Antes da aplicação, a pele deve ser higienizada, deve-se fazer uma prega de tecido subcutâneo, aplicar a insulina e esperar pelo menos 10 s para retirar a agulha.

Sistema de infusão contínua de insulina

Existe a possibilidade de uso de insulina aplicada por bombas de infusão contínua

inseridas no tecido subcutâneo. Neste esquema terapêutico, utilizam-se insulinas rápidas ou ultrarrápidas com regimes diferenciados de manutenção ao longo do dia que são preestabelecidos em consulta associados a doses em *bolus* da mesma insulina no momento anterior às refeições. Trata-se de tecnologia que vem, ao longo dos anos, tornando-se de menor custo e mais fácil uso. Os diversos mecanismos acoplados ao sistema de infusão contínua de insulina (SICI) permitem maior individualização das doses e mimetizam de maneira mais fidedigna a insulinização fisiológica. Estudos recentes visam acoplar os sistemas de infusão contínua de insulina subcutânea e glucagon com leitores de glicemia subcutânea que, quando integrados, levariam ao chamado "pâncreas artificial". No entanto, os estudos nessa área ainda são incipientes.

As principais indicações para uso do SICI segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) são:

- Dificuldade para normalizar a glicemia, apesar de monitoramento intensivo e contro inadequado da glicemia, com grandes oscilações glicêmicas
- Ocorrência do fenômeno do alvorecer
- Pacientes com hipoglicemias noturnas frequentes e intensas
- Indivíduos propensos à cetose
- Hipoglicemias assintomáticas
- Gravidez e/ou mulheres com diabetes que planejam engravidar, sobretudo aquelas q não alcançaram controle metabólico adequado
- Grandes variações da rotina diária
- Adolescentes com transtornos alimentares
- Pacientes com dificuldade para manter esquemas de múltiplas aplicações ao dia
- Desejo de um estilo de vida mais flexível
- Atletas profissionais ou que competem
- Complicações microvasculares e/ou fatores de risco para complicações macrovasculares.

Tratamento de hipoglicemias

Todo paciente em uso de insulina deve ser orientado sobre o risco de hipoglicemia, os sintomas e como corrigi-la. Quando a glicemia estiver < 70 mg/dℓ, o paciente deve

ingerir 15 g de carboidrato simples – p. ex.: três balinhas, uma colher de açúcar diluída em um copo de água, 200 mℓ de refrigerante ou suco de laranja – para a correção da glicemia. Deve-se evitar outros tipos de alimentos (bolos, chocolates...), pois a gordura retarda a absorção da glicose e dificulta a correção da hipoglicemia.

Para pacientes de alto risco, recomenda-se a prescrição e uso de glucagon, hormônio contrarregulador, devendo ser administrado por familiar ou acompanhante orientado, em casos de hipoglicemias graves com rebaixamento do nível de consciência e sem possibilidade de ingestão de alimentos por via oral para correção dos níveis glicêmicos. É preciso lembrar de orientar o paciente a se alimentar após a recuperação do nível de consciência.

O Glucagen Hypokit vem em apresentação de 1 mg/1 UI, composto por uma seringa estéril com agulha estéril descartável, com 1 mℓ de diluente para reconstituição, devendo ser administrado por via subcutânea ou muscular.

Transplante de pâncreas

O transplante do órgão responsável pela síntese de insulina endógena ainda é terapia de exceção para o controle glicêmico de pacientes diabéticos. Com o retorno da funcionalidade da secreção endógena, o controle glicêmico pode ser atingido de maneira fisiológica, diminuindo complicações e a progressão do quadro de diabetes.

Ao transplantar um órgão é necessário o uso de medicamentos imunossupressores e outros cuidados para evitar a rejeição e garantir o bom funcionamento do enxerto. Essas medidas associadas ao próprio procedimento do transplante levam a inúmeras complicações clínicas de alta morbidade e mortalidade que restringem o uso desta terapia a um grupo seleto de pacientes, uma vez que o próprio diabetes melito e suas complicações já resultam em grande perda de qualidade de vida e risco de morte.

Atualmente, já existem indicações precisas dos pacientes candidatos a este procedimento, e a American Diabetes Association (ADA) lista as seguintes situações:

- Pacientes diabéticos com insuficiência renal crônica dialítica com programação de realização de transplante renal. Neste caso, indica-se o transplante duplo (rim e pâncreas), e o controle glicêmico secundário ao transplante pancreático aumenta a sobrevida do transplante renal. A maior parte dos pacientes realiza ambos os

transplantes no mesmo tempo cirúrgico

- Diabéticos com história de complicações metabólicas graves frequentes, como hipoglicemia refratária, cetoacidose, hiperglicemia refratária ou incapacidade emocional ou física do uso de insulina exógena e sem controle regular em uso de insulina.

Mesmo com o grande progresso da tecnologia e experiência no transplante de pâncreas, o paciente ainda tem grande risco de perda do enxerto transplantado, e cerca de 46% dos receptores têm rejeição ao órgão após 10 anos.

Ainda assim, estudos demonstram que, quando há indicação e correto tratamento e seguimento, o transplante de pâncreas melhora a qualidade de vida dos pacientes, bem como reduz a progressão das complicações secundárias ao diabetes já instaladas e aumenta a sobrevida da população transplantada.

Por fim, a mais recente técnica em estudo é o transplante de ilhotas de pâncreas, que tende a restringir os efeitos deletérios do transplante do órgão sólido. No entanto, essa técnica ainda está restrita a protocolos de estudo e sem indicação clínica precisamente estabelecida.

Sugestões de leitura

Fatourechi MM, Kudva YC, Murad MH et al. Clinical review: hypoglycemia with intensive insulin therapy: systematic review and meta-analyses of randomized trials of continuous subcutaneous insulin infusion *versus* multiple daily injections. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(729).

Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes.* 2000;49(2142).

McCulloch DK. Insulin therapy in adults with type 1 diabetes mellitus. *UptoDate.*

Misso ML, Egberts KJ, Page M et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) *versus* multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;CD005103.

Robertson RP. Pancreas and islet transplantation in diabetes mellitus. *UptoDate.*

Russell SJ, El-Khatib FH, Nathan DM et al. Blood glucose control in type 1 diabetes with a bihormonal bion endocrine pancreas. *Diabetes Care*. 2012;35(2148).

118

Diabetes Melito Gestacional

Definição

Qualquer grau de alteração da glicemia que seja reconhecida pela primeira vez durante a gestação, podendo ou não persistir após o parto, exceção feita quando o diagnóstico é realizado na primeira visita pré-natal ou com menos de 20 semanas de idade gestacional (IG) em mulheres de alto risco e que já tenham os critérios definitivos para diabetes melito. Esses casos serão considerados como diabetes melito pré-gestacional. A diferenciação entre os tipos de diabetes é muito importante, uma vez que seus impactos são diversos sobre o desenvolvimento fetal e o curso da gestação.

Fisiopatologia

Na primeira metade da gestação – até 20 semanas – ocorre maior consumo de glicose pela mãe e pelo feto, bem como maior sensibilidade à insulina. Por isso, mulheres com alterações de glicemias diagnosticadas antes de 20 semanas de IG são consideradas como diabetes pré-gestacional, uma vez que nesse período costuma até melhorar a sensibilidade à insulina e haver redução da glicemia, e não o contrário.

A partir de 20 semanas de IG, há elevação de hormônios contrarregulatórios (hormônio lactogênio placentário, estrógeno, progesterona, cortisol, prolactina, insulinases placentárias), acompanhada de aumento da resistência à insulina e, caso não haja reserva pancreática suficiente para compensar esse quadro, ocorre diabetes melito gestacional (DMG). A hiperprolactinemia causa resistência insulínica máxima no terceiro trimestre.

Epidemiologia

Trata-se da alteração metabólica mais comum na gestação, com prevalência atual de 17% das gestantes.

Fatores de risco

- Idade acima de 35 anos
- Sobrepeso/obesidade maternas pré-concepção
- Ganho excessivo de peso na gestação
- História familiar de diabetes melito em parente de primeiro grau
- História pessoal de DMG ou óbito fetal
- Intolerância à glicose prévia
- Macrossomia fetal ou feto grande para idade gestacional (GIG)
- Hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia e doença arterial coronariana (DAC) maternas
- Sedentarismo.

Diagnóstico

Deve-se fazer rastreio para diabetes melito pré-gestacional (diabetes melito patente) na primeira consulta em todas as mulheres que apresentam índice de massa corporal (IMC) $\geq$ 25 kg/m^2 associada a um fator de risco adicional para diabetes. São considerados fatores de risco:

- Sedentarismo
- Parente de primeiro grau com diabetes melito
- Etnia de risco: negros, latinos, indígenas e asiáticos
- Antecedente pessoal de recém-nascido pesando mais de 4 kg
- Hipertensão arterial sistêmica (HAS)
- Dislipidemia relacionada com a síndrome metabólica
- Síndrome dos ovários policísticos (SOP)
- Antecedente pessoal de pré-diabetes melito
- Sinais de resistência à insulina, como *acantose nigricans* e obesidade centrípeta
- Antecedente pessoal de doença cardiovascular (DCV).

Caso o resultado da glicemia de jejum encontrado seja ≥ 126 mg/dℓ ou a hemoglobina glicada (HbA1C) ≥ 6,5%, a paciente é diagnosticada como portadora de diabetes melito pré-gestacional. Caso o resultado da glicemia de jejum esteja entre 92 e 126 mg/dℓ com HbA1C < 6,5%, considera-se DMG. Em ambos os casos, é necessária a confirmação com uma segunda glicemia de jejum. Caso a glicemia de jejum seja < 92 mg/dℓ, a gestante deve ser reavaliada no segundo trimestre.

Independentemente disso, todas as gestantes sem diagnóstico prévio de diabetes devem ser investigadas para DMG com um teste de tolerância de glicose oral (TTGO com 75 g de glicose entre 24 e 28 semanas de IG, com dosagem de glicemia nos tempos 0, 1 e 2 h. O diagnóstico de DMG é confirmado se houver pelo menos uma medida maior que as seguintes:

- Jejum: ≥ 92 mg/dℓ
- 1 h: ≥ 180 mg/dℓ
- 2 h: ≥ 153 mg/dℓ.

Esses novos critérios diagnósticos foram adotados em 2010 pela International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG), baseados em estudo que mostrou um aumento de 1,75 vez de eventos adversos na gestação a partir desses pontos de corte nas glicemias. Posteriormente, esses critérios diagnósticos foram aceitos pela American Diabetes Association (ADA) e pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Até hoje, entretanto, ainda é motivo de controvérsia e críticas, pois aumenta significativamente o número de casos diagnosticados como DMG e, consequentemente, os custos e a quantidade de intervenções em gestações antes consideradas normais pelos critérios diagnósticos antigos (Figura 118.1).

Consequências do diabetes melito durante a gestação

A hiperglicemia no momento da concepção pode causar teratogenicidade. Por isso, o ideal é engravidar com HbA1C menor que 5%. Algumas possíveis consequências da hiperglicemia periconcepcional são:

- Síndrome de regressão caudal
- Espinha bífida

- Anencefalia
- Hidrocefalia
- Mielocele
- Dextrocardia
- Defeitos de septo interventricular e malformações cardíacas, renais e de sistema nervoso central (SNC).

A hiperglicemia ao longo da gestação pode causar riscos maternos e fetais, entre eles:

- HAS e doença hipertensiva específica da gravidez (DHEG)
- Macrossomia fetal, recém-nascido GIG, trauma de parto, prematuridade e aumento d número de cesáreas

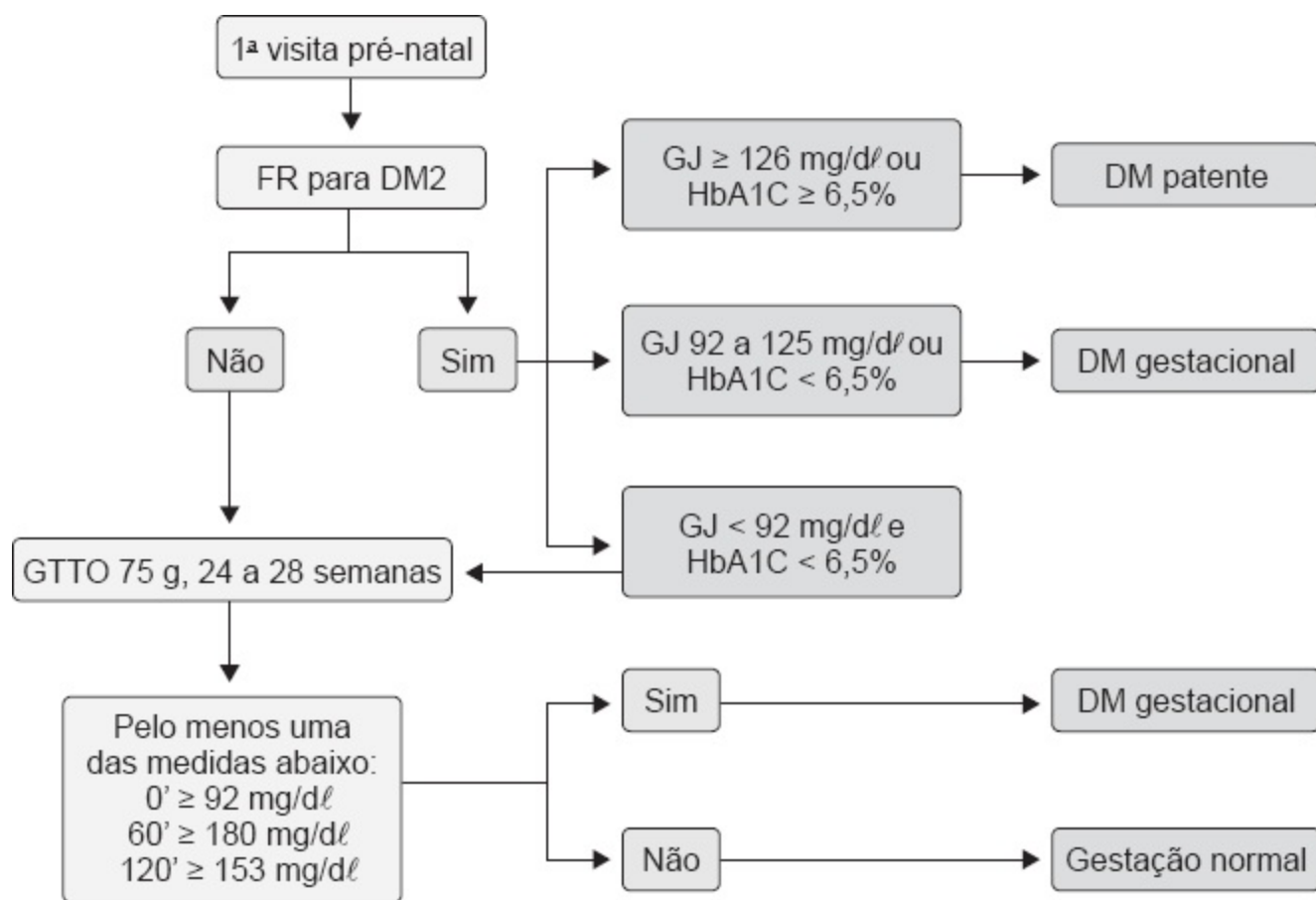



Figura 118.1 Algoritmo do diagnóstico do diabetes melito gestacional.

- Infecções maternas e urinárias de repetição

- Progressão ou início de retinopatia (aumento da glicemia associado a aumento de fatores de crescimento)
- Síndrome do túnel do carpo
- Gastroparesia
- Aumento do risco da criança apresentar futuramente obesidade, síndrome metabólica HAS.

Tratamento do diabetes melito gestacional

Dieta. A maioria das pacientes (75 a 80%) com DMG consegue obter controle da glicemia apenas com dieta e atividade física, sem necessidade de medicação. A dieta deve ser calculada de acordo com o IMC pré-gestacional (Tabela 118.1), evitando dietas com menos de 1.800 kcal/dia, pelo risco de cetose. Deve-se tentar reduzir a porcentagem de carboidratos (CHO) na dieta para menos de 50% das calorias diárias (40 a 45%, segundo a SBD), deixando 15 a 20% de proteínas e 30 a 40% de gorduras (Tabela 118.2). Deve-se monitorar o ganho de peso semanal, que deve ser quase nulo no primeiro trimestre, cerca de 300 g por semana no segundo trimestre, e cerca de 400 g por semana a partir do terceiro trimestre.

Exercício físico. Idealmente, a paciente deve praticar 30 min de atividade aeróbica diariamente, realizando glicemia capilar pré e pós-exercício. Não se deve exercitar com glicemia capilar ≤ 70 mg/dℓ ou ≥ 250 mg/dℓ. Deve-se corrigir a alteração glicêmica antes de iniciar a atividade física.

Tabela 118.1 Valor calórico total (VCT) da dieta de acordo com o IMC da gestante.

Peso	IMC (kg/m²)	VCT
Baixo peso	< 20	35 a 40 kcal/kg/dia
Peso normal	20 a 25	30 a 35 kcal/kg/dia
Sobrepeso	25 a 30	20 a 25 kcal/kg/dia
Obesidade	> 30	

Tabela 118.2 Distribuição das calorias nas refeições para as gestantes com DMG.

Refeições	Calorias
Café da manhã	10%
Lanche da manhã	10%
Almoço	30%
Lanche da tarde	10%
Jantar	30%
Ceia	10%

Medicação. Deve ser iniciada após 2 semanas de tentativa de controle glicêmico com dieta e exercício, caso não sejam atingidos os alvos glicêmicos preconizados. Apenas 20 a 25% das pacientes com DMG vão necessitar de tratamento medicamentoso. O tratamento mais seguro e ideal é a insulinização. Ainda que as insulinas NPH e regular estejam a mais tempo disponíveis em uso e sejam menos imunogênicas do que os análogos de insulina, a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) considera que o uso de insulina Aspart e Lispro tem vantagens sobre o uso da insulina regular, promovendo melhor controle dos níveis de glicemia pós-prandiais com menor ocorrência de hipoglicemias.

- Dose: a SBD recomenda iniciar com dose de aproximadamente 0,5 U/kg/dia, com ajustes individualizados para cada caso, tendendo a aumentar ao longo da gestação, pois a resistência à insulina aumenta. A dose deve ser ajustada de acordo com o automonitoramento da gestante em visitas semanais
- Classificação das insulinas:
  - NPH, Regular, Lispro, Aspart, Detemir: categoria B na gestação
  - Glulisina, Glargina e Degludeca: categoria C na gestação.

Estudos têm mostrado que a metformina e a glibenclamida também parecem ser seguras na gestação, mas seu uso ainda não foi liberado formalmente. Sulfonilureias de primeira geração atravessam a barreira placentária e não devem ser usadas.

Metformina, glibenclamida, acarbose e jardiance, com poucos estudos, são consideradas categoria B na gestação.

Manejo no periparto. Gestantes com bom controle glicêmico e sem complicações obstétricas podem esperar o início espontâneo do trabalho de parto, sendo o tipo de parto indicado pelo obstetra – cesariana ou normal. Durante o trabalho de parto, deve-se monitorar regularmente a glicemia capilar, com o objetivo de manter a glicemia em níveis entre 70 e 120 mg/dℓ, com soro glicosado e insulina, se necessário. Não existe nenhum trabalho que compare a infusão de insulina regular subcutânea sob demanda e a infusão intravenosa contínua, portanto a conduta deve ser individualizada. Pacientes com DMG, que estavam com controle somente dietético, não necessitam de nenhum controle especial nesse momento.

É preciso lembrar que o feto não faz hipoglicemia com a insulina materna e nem com a hipoglicemia materna, pois tem a capacidade de realizar glicogenólise e gliconeogênese muito bem. O risco de hipoglicemia para o feto só ocorre no pós-parto, caso tenha sido submetido a regime de hiperglicemia materna periparto, pois nessa situação o feto passa a produzir muita insulina para manter a normoglicemia e, quando se corta o cordão umbilical, há o risco de ter hipoglicemia, por conta do estado de hiperinsulinemia endógena gerado durante a gestação.

Após o parto, suspender a insulina das gestantes com DMG e estimular a amamentação. Nas mulheres com diabetes pré-gestacional as medicações devem ser ajustadas. A necessidade de insulina se reduz, pois a resistência à insulina é menor após o parto. Deve-se ficar atento ao risco de hipoglicemia materna durante a fase de lactação. O ajuste da insulina geralmente é feito com base nas medidas das glicemias capilares. Há poucos estudos sobre o uso de antidiabéticos orais na lactação. A glibenclamida não foi detectada no leite materno, já a metformina e a acarbose são excretadas em quantidades inferiores a 1 e 2%, respectivamente, no leite materno. Apesar de serem excretadas em baixas doses, nem todos os autores as consideram como medicamentos seguros para o uso na lactação e não há consenso sobre o seu uso nessa fase.

Alvos do tratamento

- Glicemias pré-prandiais: 70 a 95 mg/dℓ

- Glicemias 1 h pós-prandiais: 70 a 140 mg/dℓ
- Glicemias 2 h pós-prandiais: 70 a 120 mg/dℓ
- Glicemias de madrugada: 70 a 100 mg/dℓ
- Objetiva-se um mínimo de 70% das medidas dentro do alvo
- A circunferência abdominal do feto medida na ultrassonografia (USG) gestacional entre 29 e 33 semanas de IG deve ficar abaixo do percentil (P) 75 para a IG.

Monitoramento do tratamento

- Automonitoramento com glicemia capilar 4 a 7 vezes ao dia. A gestante deve medir sua glicemia capilar no mínimo em jejum e 1 h após as três principais refeições. Se precisar de ajuste, recomenda-se monitorar também a glicemia de madrugada e antes das refeições
- Deve-se medir a cetonúria, se houver glicemia plasmática > 200 mg/dℓ ou intercorrências agudas, pois a gestante é mais propensa à cetose
- Proteinúria de fita a cada consulta
- Proteinúria de 24 h e creatinina de 3 em 3 meses, se houver nefropatia
- Função tireoidiana basal
- Pacientes com diabetes pré-gestacional devem realizar fundoscopia basal de 3 em 3 meses, se houver alguma alteração, devido ao maior risco de retinopatia na gestação
- Eletrocardiograma basal.

Puerpério

Repetir TTGO com 75 g após 6 a 8 semanas da data do parto em todas as gestantes com DMG para saber se houve ou não manutenção pós-gestacional do diabetes melito. Entre 15 e 50% das mulheres com DMG irão desenvolver diabetes ou apresentarão outras alterações da glicemia após a gestação. Se o TTGO for normal, repetir a avaliação a cada 3 anos.

Sugestões de leitura

American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2015;38(suppl 1):S81.

Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanovic L, Mestman JH, Murad MH, et al. Diabetes and pregnancy: an endocr society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11): 422749.

Catalano PM, McIntyre HD, Cruickshank JK et al. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome stud associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. *Diabetes Care.* 2012; 35(780).

Crowther CA, Hiller JE, Moss JR et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2005;352(2477).

Ferrara A. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus: a public health perspective. *Diabetes Care.* 2007;30(suppl 2):S141.

Hartling L, Dryden DM, Guthrie A et al. Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systemati review and metaanalysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Offic of Medical Applications of Research. *Ann Intern Med.* 2013;159(123).

International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. Metzger BE, Gabbe SG *et al.* International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care.* 2010;33(676).

Negrato CA, Montenegro Jr RM et al. Insulin analogues in the treatment of the diabetes in pregnancy. *Arq Bras Endoc Metab.* 2012;56(7).

Sociedade Brasileira de Diabetes. *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2013-2014.*

Weinert LS, Silveiro SP et al. Diabetes gestacional: um algoritmo de tratamento multidisciplinar. *Arq Bras End Met.* 2011;55(7).

119

Cetoacidose Diabética e Estado Hiperosmolar Hiperglicêmico

Introdução

A cetoacidose diabética (CAD) e o estado hiperosmolar hiperglicêmico (EHH) são duas complicações agudas que podem afetar pacientes diabéticos tipos 1 e 2, sendo causa importante de internação e até de morte desses pacientes. Não raramente, o diagnóstico de diabetes melito é estabelecido durante uma internação que tinha como justificativa algumas destas complicações.

A CAD acontece geralmente em pacientes diabéticos tipo 1, uma vez que, para que ocorra a cetose, decorrente da produção de corpos cetônicos pelo fígado, é necessário haver insulinopenia grave, pois a insulina sérica inibe a produção hepática de corpos cetônicos. Portanto, quase sempre, quando há um paciente internado no pronto-socorro por cetoacidose, este deve ser insulinopênico e, na grande maioria das vezes, diabético tipo 1. Cerca de 25% dos diagnósticos de diabetes melito tipo 1 são feitos depois de um episódio de CAD.

No entanto, o diabetes tipo 2, caso esteja extremamente descompensado, também pode levar a um quadro temporário de insulinopenia, em razão da ação tóxica que os níveis séricos muito altos de glicose podem exercer sobre o pâncreas, impedindo a produção pancreática de insulina, efeito denominado glicotoxicidade pancreática. Assim, os pacientes diabéticos tipo 2 muito descompensados, em decorrência de glicotoxicidade pancreática, podem evoluir para um quadro temporário de insulinopenia e, com isso, haver produção hepática de corpos cetônicos e cetoacidose diabética. Depois da compensação inicial do quadro com insulinoterapia, à medida que os níveis glicêmicos vão se reduzindo, a glicotoxicidade vai desaparecendo, e o pâncreas pode voltar a secretar insulina novamente, de modo que muitas vezes esses

pacientes podem voltar a ser controlados com medicamentos orais ambulatorialmente.

Já o EHH costuma acontecer principalmente na população mais idosa, em geral portadora de diabetes melito tipo 2. Isso porque, para que ocorra essa complicação, é necessário que o paciente chegue a um estado de desidratação intensa, que geralmente é mais difícil de ocorrer na população jovem, que costuma ter o seu centro da sede mais preservado, e muito mais fácil de acontecer na população idosa, que normalmente já tem algum comprometimento no seu centro da sede hipotalâmico, além de maior número de comorbidades debilitantes que possam reduzir seu acesso livre à água.

Os principais fatores desencadeantes das crises hiperglicêmicas são as infecções, principalmente pneumonia e de trato urinário, e a interrupção do uso da insulina. Outras causas precipitantes incluem síndromes coronarianas agudas, traumas, cirurgias, medicações e gestações. Esses fatores estão resumidos no Quadro 119.1 e, além de serem causas precipitantes, também são as principais causas de mortalidade destas complicações.

Fisiopatologia

A fisiopatologia tanto da CAD quanto do EHH baseia-se em um estado de concentração muito baixa de insulina e alta dos hormônios contrarregulatórios da insulina – glucagon, hormônio de crescimento, cortisol, catecolaminas. Como consequência desse desbalanço hormonal, ocorre grande estímulo à gliconeogênese hepática e renal e à glicogenólise hepática e incapacidade das células da periferia de captar esse excesso de glicose circulante no plasma, já que essa captação é dependente da insulina, que está baixa. Assim, estabelece-se um estado de hiperglicemia grave.

Quadro 119.1 Fatores precipitantes das emergências hiperglicêmicas.

Infecções (30 a 50%): pneumonia, infecção do trato urinário, infecções de partes moles
Tratamento irregular (20 a 50%): omissão da insulina, mau funcionamento da bomba de insulina
Doenças agudas (10%): infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, pancreatite, tromboembolismo pulmonar, trombose mesentérica, diarreia e vômitos persistentes, colecistite, apendicite

Queimaduras, trauma e cirurgias
Gestação
Drogas: corticosteroides, diuréticos tiazídicos, betabloqueadores, fenitoína, drogas imunossupresssoras (tacrolimo), antipsicóticos (clorpromazina, clozapina, olanzapina, risperidona)
Drogas ilícitas
Nutrição parenteral total
Primodescompensação

A hiperglicemia, por sua vez, causa diurese osmótica, provocando desidratação, poliúria e espoliação de eletrólitos, como potássio, fósforo, magnésio, entre outros. Como consequência dessa desidratação, pode ocorrer o sintoma da polidipsia, muito presente nos pacientes com CAD, mas às vezes não detectado nos pacientes com EHH que geralmente são mais idosos e podem ter um centro da sede não tão sensível, de modo que geralmente sentem pouca sede e, pela falta desse reflexo protetor, acabam evoluindo com quadros de desidratação e, por isso, com hiperosmolaridade muito mais intensa.

O quadro de insulinopenia da CAD leva a um grande estado catabólico (proteólise glicogenólise, lipólise) que será responsável por considerável perda de peso relatada pelos pacientes nos dias que antecedem sua internação hospitalar.

Ainda como consequência da insulinopenia, ocorre ativação da lipólise periférica, de modo que há grande liberação de ácidos graxos livres (AGL) provenientes dos tecidos adiposos periféricos para a circulação sistêmica. Ao chegar ao fígado, o excesso de AGL será convertido a corpos cetônicos, que são liberados para a circulação sistêmica. Os corpos cetônicos são uma fonte alternativa de energia que pode ser utilizada pelo sistema nervoso central (SNC) nas situações críticas de insulinopenia, quando o SNC não consegue aproveitar a glicose sérica, e por isso são uma defesa do organismo para protegê-lo em situações de “falta de energia”. Os principais corpos cetônicos produzidos nessa situação são o acetoacetato e o beta-

hidroxibutirato, que serão os principais responsáveis pela acidose plasmática que ocorre nos pacientes com CAD.

Já nos pacientes com EHH, a concentração de insulina costuma ser baixa c suficiente para promover gliconeogênese e glicogenólise, mas alta o suficiente para inibir a cetogênese hepática, de modo que, nessa situação, a formação de corpos cetônicos geralmente não ocorre, e por isso o pH sanguíneo não cai.

Critérios diagnósticos de cetoacidose diabética e estado hiperosmolar hiperglicêmico

Os critérios diagnósticos de CAD e EHH da American Diabetes Association de 200 estão descritos na Tabela 119.1.

Tabela 119.1 Critérios diagnósticos das emergências hiperglicêmicas.

Parâmetros	CAD			EHH
	Leve	Moderada	Grave	
Glicemia (mg/dℓ)	> 250	> 250	> 250	> 600
pH arterial	7,25 a 7,30	7,00 a 7,24	< 7	> 7,30
Bicarbonato sérico (mEq/ℓ)	15 a 18	10 a 14,9	< 10	> 18
Cetonúria	Positiva	Positiva	Positiva	Fracamente positiva
Cetonemia	Positiva	Positiva	Positiva	Fracamente positiva
Osmolalidade efetiva (mOsm/kg)	Variável	Variável	Variável	> 320
Ânion *gap*	> 10	> 12	> 12	Variável
Nível de consciência	Alerta	Alerta ou sonolento	Estupor ou coma	Estupor ou coma

Osmolalidade efetiva: 2x (sódio medido) + glicemia (mg/dℓ)/18. Valor de referência (VR) = 285 a 295 mOsm/kg/H_2O.
Ânion *gap*: (sódio medido) – (cloro +HCO^{3-}). Valor de referência (VR) = 8 a 10 mEq/ℓ.

Quadro clínico

- Polidipsia, poliúria, polifagia, desidratação intensa, espoliação hidreletrolítica e perda de peso recente
- Fadiga e mal-estar
- Desnutrição, pele seca, língua fria e seca, olhos fundos, extremidades frias e pálidas
- Caquexia
- Dor abdominal, náuseas, vômitos, diagnóstico diferencial com abdome agudo. A desidratação do peritônio pode causar dor na movimentação dos seus folhetos e consequentemente dor abdominal muito semelhante à presente nos casos de abdome agudo
- Rebaixamento de nível de consciência, prostração, sonolência, torpor, letargia e cor (mais comum no EHH)
- Hiperpneia, respiração acidótica de Kussmaul e hálito cetótico nos casos de CAD
- Taquicardia, hipotensão por desidratação, insuficiência renal aguda (IRA) pré-renal choque hipovolêmico
- Hipotermia ou hipertermia, principalmente se houver quadro infeccioso como fator precipitante.

Laboratório

- Hiperglicemia: > 250 mg/dℓ na CAD ou > 600 mg/dℓ no EHH
- Na CAD: acidose metabólica com aumento de ânion *gap*. Após a hidratação vigoros pode ocorrer acidose hiperclorêmica pelo excesso de cloro do soro fisiológico. Alcalose respiratória tentando compensar a acidose metabólica
- Na CAD: cetonas aumentadas no sangue (acetoacetato, beta-hidroxibutirato, acetona na urina. A cetonúria de fita detecta apenas acetoacetato, que é um derivado do beta-hidroxibutirato. Por isso, pode haver maior intensidade da cetonúria de fita ao longo do tratamento, e isto não significa que a acidose esteja piorando, pois pode

não estar mais havendo formação de cetoácidos, mas apenas a conversão de um para o outro

- Hiperosmolaridade sérica: > 300 mOsm/kg na CAD; > 320 mOsm/kg no EHH Espoliação de Na, K, Mg, P
- Pode haver hiperpotassemia pela acidose na CAD, mas com déficit corporal total de potássio e necessidade de reposição, devido à espoliação urinária do potássio pela diurese osmótica. Sempre ocorre espoliação urinária de potássio na CAD e portanto, o nível sérico de K dependerá do nível da acidose e de suas reservas corporais anteriores. Pode estar elevado em 37% dos pacientes por causa da acidose, normal em 58% dos pacientes e baixo em 5% dos casos, segundo dados da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD)
- Pode haver queda do fósforo pela espoliação renal e entrada do fósforo no intracelu com o tratamento insulínico
- Leucocitose: por infecção associada ou intensa atividade adrenocortical decorrente estresse dessa situação
- Hemoconcentração e IRA pré-renal: aumento de creatinina e de ureia, sendo o aumen de ureia proporcionalmente maior que o de creatinina, como costuma ocorrer nos casos de desidratação
- Hipertrigliceridemia e aumento de AGL séricos (lipólise por falta de insulina)
- Elevação de hormônios contrarregulatórios: glucagon, catecolaminas, cortisol e hormônio de crescimento
- Hiponatremia, não só pela desidratação e perda de sódio pela urina ou vômitos, mas também pela transferência osmótica de líquidos do espaço intracelular para o extracelular que ocorre nas situações de hiperglicemia. Esse componente final leva à chamada pseudo-hiponatremia, que deve ser corrigida para o nível sérico de glicose, da seguinte maneira:

Sódio sérico corrigido = sódio medido + 1,6 (glicemia – 100)/100

Tratamento

Atualmente existem inúmeros protocolos de tratamento de CAD e EHH, sendo qu todos possuem uma tríade básica de tratamento em comum: hidratação, correção de

eletrólitos e insulinoterapia. As variações existentes entre os diferentes protocolos não serão exploradas neste capítulo, que pretende passar uma visão geral do que deve ser feito.

Hidratação

- Realizar expansão rápida com solução fisiológica a 0,9% até correção da hipotensão choque. Sugere-se algo em torno de 15 a 20 mℓ/kg ou 1 ℓ de solução IV na primeira hora, caso o paciente não tenha contraindicação a receber todo esse volume
- Após a estabilização clínica, inicia-se a fase de manutenção. Deve-se infundir 10 a 1 mℓ/kg/h ou 250 a 500 mℓ/h de solução salina. A escolha da concentração depende do nível sérico do sódio. Se for maior que 135 mEq/ℓ, iniciar a reposição com NaCl 0,45%; se for menor que 135 mEq/ℓ, repor com soro fisiológico (SF) a 0,9%
- Quando a glicemia estiver abaixo de 200 mg/dℓ na CAD ou menor que 300 mg/dℓ no EHH, deve-se continuar a hidratação, porém associando glicose para diminuir a incidência de hipoglicemia [colocar 22 mℓ de NaCl 20% em 1 ℓ de soro glicosado (SG) 5%, de modo a fazer uma solução com 5% de glicose e 0,45% de NaCl], e manter 150 a 250 mℓ/h
- Monitorar pressão arterial, frequência cardíaca, diurese e perfusão periférica. Cuidado com congestão pulmonar e edema cerebral pela hiper-hidratação.

Reposição de potássio

- Colher potássio (K) sérico e fazer eletrocardiograma (ECG) logo à entrada, para avaliar sinais de hiperpotassemia
- Aguardar o resultado do K antes de iniciar insulinização:
    - Se K < 3,3 mEq/ℓ: não iniciar insulina, devido ao risco de arritmias que podem acontecer pela hipopotassemia, que será exacerbada após a administração da insulina. Repor K inicialmente (25 mEq/h), depois de se certificar que a micção do paciente é normal
    - Se K 3,3 a 5,2 mEq/ℓ: administrar insulina e realizar reposição de K, se o pacien estiver urinando. Para cada litro de volume infundido, realizar a reposição de 25 mEq de K
    - Se K > 5,2 mEq/ℓ: administrar insulina e não realizar reposição de K inicialmen Continuar monitorando o nível sérico de K a cada 2 a 4 h e iniciar a reposição

posteriormente, quando o nível sérico de K reduzir-se abaixo desse valor

   - O potássio não deve ser reposto em pacientes anúricos, devido ao risco de hiperpotassemia, caso o paciente esteja em insuficiência renal grave

- Monitorar o potássio sérico a cada 2 a 4 h, tentando manter seu nível sérico entre 4 a mEq/ℓ. Apesar de a dosagem de potássio na gasometria venosa ser uma maneira mais rápida de obtenção de seu resultado, estudos mostraram que o nível de potássio medido na dosagem plasmática é significativamente diferente daquele dosado na gasometria, portanto, esta última não deve substituir a dosagem desse eletrólito no plasma.

Insulinização

- Prescrever insulina apenas se o K sérico for > 3,3 mEq/ℓ. Se estiver abaixo desse valor, realizar a reposição de 25 mEq de potássio em 1 h, diluído em SF 0,9% 1.000 mℓ, e dosar novamente
- Dose de ataque de insulina 0,1 U/kg intravenosa (IV) para adultos. Crianças não devem receber essa dose de ataque. Estudos divergem quanto à possibilidade de limitação da dose de bolus inicial a um máximo de 15 UI e a não realização de bolus se a glicemia sérica inicial for inferior a 200 mg/dℓ, nos casos de CAD
- Dose de manutenção em bomba de infusão contínua (BIC): 0,1 UI/kg/h:
   - Prescrição: SF 0,9% 100 mℓ 1 insulina regular 100 UI (1 UI/mℓ). Aplicação intravenosa em BIC em velocidade estabelecida a critério médico – mantém-se inicialmente velocidade equivalente a 0,1 mℓ/kg/h. Não se esquecer de descartar alguns mℓ iniciais da solução para saturar o sistema de infusão
   - Para os casos leves a moderados, em que não é possível fazer uso de insulina regular em BIC – o padrão-ouro de tratamento –, deve-se administrar insulina regular em *bolus* de 0,4 UI/kg – metade da dose IV e metade da dose intramuscular (IM) – seguida de 0,1 UI/kg IM de 1/1 h ou de análogos ultrarrápidos por via subcutânea de 1/1 h ou 2/2 h
   - Existem ainda protocolos que sugerem não fazer dose em *bolus*, mas apenas deix se o paciente em BIC de insulina regular na velocidade de 0,14 UI/kg/h. Essa velocidade maior só deve ser usada nos casos em que não foi feita dose em *bolus*

- Realizar glicemia capilar de 1 em 1 h
- A glicemia deve diminuir pelo menos 50 a 70 mg/dℓ por hora. Se a redução estiver ocorrendo em menor velocidade, pode-se realizar um *bolus* de 0,14 UI/kg IV e manter na velocidade de infusão anterior, ou não administrar o *bolus*, mas aumentar a velocidade de infusão de insulina para o dobro da velocidade anterior. Há dois tipos de protocolos diferentes para conduzir essa situação
- A meta é manter a glicemia entre 150 e 200 mg/dℓ, nos quadros de CAD, e entre 200 300 mg/dℓ, nos quadros de EHH, até a resolução dos outros parâmetros. Ao alcançar esses valores de glicemia, associa-se SG e diminui-se a infusão de insulina para a metade da velocidade (0,05 UI/kg/h). Se houver hipoglicemia, após realizar a correção com 40 mℓ de glicose a 50%, deve-se diminuir a infusão de insulina ou aumentar a oferta de glicose, e não suspender a infusão de insulina até a resolução da CAD ou do EHH. Considera-se que houve resolução quando há:
    - Resolução da CAD:
        - pH>7,3
        - Bicarbonato > 18 mEq/ℓ
        - Glicemia < 200 mg/dℓ
    - Resolução do EHH:
        - Osmolaridade < 315 mOsm/kg
- Paciente alerta.

Portanto, deve-se suspender a infusão de insulina somente se houver correção do fator precipitante e resolução dos quadros clínico e laboratorial – obtenção dos parâmetros laboratoriais citados anteriormente. Nestes casos, assim que o paciente puder se alimentar e já houver a resolução do quadro emergencial, deve-se administrar uma dose de insulina subcutânea rápida (0,1 UI/kg ou 10 UI) e desligar a bomba em 30 a 60 min. Iniciar insulinização subcutânea com 0,5 a 1 UI/kg/dia de insulina dividida entre 50% basal (NPH ou análogos de longa duração) e 50% em *bolus* (regular ou análogos de ação ultrarrápida).

Reposição de fósforo

Realizar a reposição de fósforo somente se:

- A dosagem sérica for menor que 1 mg/dℓ
- A dosagem for baixa e houver a presença de:
  - Disfunção de ventrículo esquerdo
  - Arritmias cardíacas
  - Achados de hemólise ou rabdomiólise.

A reposição de fósforo deve ser de 20 a 30 mEq para cada 1 ℓ de solução.

Esta reposição é raramente indicada, pelo risco de hipocalcemia que acarreta. Portanto, deve ser indicada apenas nos casos extremos citados anteriormente.

Reposição de bicarbonato

- A reposição de bicarbonato é raramente indicada. A SBD recomenda que seja realizada somente quando o pH é < 7,1, da seguinte maneira:
  - Se o pH estiver entre 6,9 e 7,1: 50 mEq/ℓ de bicarbonato de sódio 8,4% IV
  - Se o pH for < 6,9 ou se houver hiperpotassemia grave: 100 mEq/ℓ de bicarbonato de sódio IV
  - Se o pH for > 7,1, o uso de bicarbonato não melhora o prognóstico e pode aumentar o risco de algumas outras complicações, como alcalose metabólica, acidose liquórica paradoxal, edema cerebral, hipopotassemia e anoxia tecidual
  - Cada 1 mℓ da solução de bicarbonato de sódio a 8,4% contém 1 mEq.

Dieta

Manter o paciente em jejum até a resolução do quadro de CAD ou EHH.

Monitoramento

- Glicemia capilar de 1 em 1 h
- Potássio e gasometria venosa a cada 2 a 4 h
- Diurese
- Hemograma, proteína C reativa, sódio, potássio, cloro, cálcio, fósforo, magnésio, lactato, glicemia, ureia, creatinina, creatinofosfoquinase (CPK), transaminases, exame de urina, cetonúria de fita, cetonemia, se possível, e gasometria arterial
- Consideram-se urocultura, hemocultura e radiografia de tórax, se houver suspeita de foco infeccioso

- ECG.

Fator descompensador

Pesquisar e tratar o fator descompensador ou desencadeante.

Complicações da cetoacidose diabética

- Hipoglicemia durante o tratamento
- Hiperglicemia pela interrupção da insulina intravenosa sem cobertura adequada com insulina subcutânea
- Hipopotassemia
- Edema cerebral pelo excesso de hidratação. Deve ser tratado prontamente com mani 20%
- Congestão e anasarca
- Mucormicose
- Síndrome da angústia respiratória aguda (SARA)
- Tromboembolismo venoso
- Hipoxemia
- Acidose hiperclorêmica devido à infusão excessiva de fluidos
- IRA, pela desidratação.

Sugestões de leitura

American Association of Clinical Endocrinologists. *The AACE Comprehensive Diabetes Management Algorith 2013*.

American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2015. *Diabetes Care*. 2015;38(sup. 1).

Barski L, Kezerle L, Zeller L, Zektser M, Jotkowitz A. New approaches to the use of insulin in patients with diabet ketoacidosis. *European Journal of Internal Medicine*.

Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes *Diabetes Care*. 2009; 32(1335).

Nathan et. al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care*. 2009;32:193-203.

Sociedade Brasileira de Diabetes. *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2013-2014*.

120

Metabolismo da Glicose e Investigação de Hipoglicemia

Introdução

Absorção intestinal de carboidratos, glicogenólise hepática e renal e gliconeogênese são fatores que aumentam a glicemia.

Os destinos da glicose podem ser:

- Glicogênese: quando o excesso de glicose circulante é captado para formação de estoques de glicogênio, principalmente no fígado, nos rins e nos músculos
- Glicólise: quando a glicose é captada pelas células e metabolizada para a liberação adenosina trifosfato (ATP), fonte de energia para a célula
- Lipogênese: quando o excesso de glicose circulante é captado pelo tecido adiposo para estoque energético na forma de gordura
- Sangue: parte da glicose circula no plasma, determinando a glicemia do paciente.

Para que o glicogênio libere glicose para o sangue (glicogenólise), é necessário haver a enzima glicose-6-fosfatase, que converte glicose-6-fosfato em glicose. Somente o fígado e os rins expressam essa enzima, por isso só os glicogênios hepático e renal podem ser aproveitados para manter a glicemia periférica. Como as células musculares não têm essa enzima, então o glicogênio muscular fornece glicose-6-fosfato, que é convertida em frutose-6-fosfato, que segue pela via glicolítica até formar piruvato, que serve de fonte energética para o próprio músculo e, portanto, não pode fornecer glicose para o sangue.

O cérebro é responsável por 25% da taxa metabólica basal do organismo e por 50% do consumo de glicose. A sua principal fonte de energia é a glicose, mas em situações de jejum prolongado pode utilizar também os corpos cetônicos.

O fígado é o principal fornecedor de glicose nos estados pós-absortivos (jejum), e os rins fornecem também um pouco (via glicogenólise). O glicogênio hepático contém uma média de 70 g de glicose (25 a 130 g), que dura cerca de 8 a 12 h. A partir desse momento, quando o conteúdo de glicogênio se reduz para menos que 10 g, a gliconeogênese passa a ser a principal fonte de glicose, utilizando como precursores aminoácidos gerados pelo processo de proteólise na periferia. Neste momento, a queda da insulina e o aumento de glucagon e epinefrina causam uma redução importante da utilização de glicose pelos tecidos periféricos (músculos e gordura), e ela passa a ser preferencialmente utilizada pelo sistema nervoso central. Há estímulo para lipólise, os ácidos graxos e o piruvato se tornam o substrato para cetogênese, e o cérebro então utiliza corpos cetônicos para o seu metabolismo, reduzindo seu consumo de glicose em 50% e ajudando a manter os níveis glicêmicos, reduzindo a proteólise e a gliconeogênese.

Defesas naturais do organismo saudável contra a hipoglicemia

Em um indivíduo que se encontra em jejum, inicialmente ocorre redução da secreção endógena de insulina, a partir de glicemia menor que 74 mg/dℓ no jejum. Quando a glicemia atinge níveis inferiores a 76 mg/dℓ, começa a ocorrer maior secreção endógena de glucagon, que, junto com o bloqueio da insulina, permite que ocorra glicogenólise, lipólise e proteólise, produzindo substratos para gliconeogênese e cetogênese. Com o tempo, ocorre aumento da secreção de outros hormônios contrarregulatórios, como a epinefrina – que aumenta a lipólise, a proteólise e a resistência periférica à insulina, reduzindo a utilização periférica de glicose, além de desencadear sintomas adrenérgicos –, o hormônio de crescimento (GH) e o cortisol, que também são hormônios contrarreguladores que estimulam glicogenólise e gliconeogênese. Após 12 h de jejum, acaba o estoque de glicogênio hepático pela glicogenólise.

Com glicemia capilar < 57 mg/dℓ, iniciam-se os sintomas autonômicos, principalmente a resposta simpática. Se a glicemia cair para valores inferiores a 55 mg/dℓ, toda a insulina deve estar bloqueada (< 3 mUI/mℓ), e os sistemas contrarregulatórios devem estar todos ativados. Ocorrem os sintomas autonômicos e se, mesmo assim, a glicemia cair para < 50 mg/dℓ, têm início os sintomas

neuroglicopênicos, podendo evoluir para convulsão e morte.

Hipoglicemia em indivíduos diabéticos

Na maioria das vezes é iatrogênica, pelo uso de insulina ou secretagogos de insulina. Pacientes com diabetes melito do tipo 2 avançado ou do tipo 1 não dispõem mais de reserva pancreática de células beta, portanto, não conseguem reduzir a insulinemia diante de uma hipoglicemia, não é capaz de aumentar a produção endógena de glucagon, porque essa ação é mediada pela queda da insulina intrailhota (ação parácrina), e essa insulina praticamente não varia. Portanto, esse paciente já tem as duas primeiras ações protetoras contra a hipoglicemia prejudicadas. A resposta adrenérgica também pode estar comprometida, principalmente após episódios repetidos de hipoglicemia, causando hipoglicemias assintomáticas e perdendo o terceiro mecanismo de proteção contra hipoglicemia, elevando o risco de um episódio de hipoglicemia mais grave e mais duradouro, principalmente nos pacientes com diabetes melito tipo 1.

A hipoglicemia neuropática (HAAF) ocorre quando pacientes com hipoglicemias frequentes deixam de ter a liberação adrenérgica – ocorre diminuição da liberação de catecolaminas e ativação simpática – diante de uma hipoglicemia, de modo que os sintomas adrenérgicos (taquicardia, palpitações, tremores) e autonômicos mediados pelo sistema contrarregulatório (sudorese, fome, parestesias) deixam de acontecer diante de uma hipoglicemia, tornando sua evolução muito mais grave, já que o indivíduo e seus familiares passam a ter maior dificuldade de reconhecê-la e, portanto, de tratá-la. Após 2 a 3 semanas sem hipoglicemias, a HAAF geralmente diminui e o paciente pode recuperar a capacidade de reconhecer os sintomas de hipoglicemia, ainda que parcialmente.

Hipoglicemia em indivíduos não diabéticos

Na investigação de casos de hipoglicemias em indivíduos não diabéticos, inicialmente deve-se confirmar se existe ou não a hipoglicemia, com a tríade de Whipple, definida por:

- Sinais ou sintomas compatíveis com hipoglicemia
- Glicemia plasmática baixa confirmada

- Resolução dos sintomas com o aumento da glicemia.

Sinais ou sintomas compatíveis com hipoglicemia

- Adrenérgicos: tremor, palpitação, ansiedade e irritação
- Colinérgicos: sudorese, fome e parestesias
- Neuroglicopênicos: sonolência, fadiga, confusão mental, alteração comportamental, rebaixamento do nível de consciência e convulsão.

Os sinais e sintomas autonômicos e neurogênicos (adrenérgicos e colinérgicos) são derivados principalmente da ativação do sistema nervoso autônomo, mais do que da secreção adrenal de catecolaminas. Eles são fundamentais para impedir a progressão para hipoglicemia grave, pois ao sentir os sintomas o paciente geralmente ingere algum carboidrato (CHO) e corrige a hipoglicemia.

Geralmente tais sintomas começam a ocorrer quando a glicemia sérica está < 55 mg/dℓ em pacientes previamente hígidos. No entanto, podem ocorrer com valores menores em pacientes com muitas hipoglicemias prévias, ou maiores, em pacientes com diabetes melito descompensado, habituados a níveis glicêmicos muito altos.

Com o passar do tempo, se o paciente tiver muitas hipoglicemias seguidas, ele passará a apresentar sintomas autonômicos apenas com níveis glicêmicos cada vez mais baixos, criando uma “resistência” a esses sintomas. Nessa situação, o risco de hipoglicemia grave aumenta muito, pois a hipoglicemia pode se manifestar apenas com sinais e sintomas neuroglicopênicos, que muitas vezes podem não ser percebidos pelo próprio paciente, mas apenas pelos acompanhantes.

Glicemia plasmática baixa confirmada

Caracterizada por glicemia < 55 mg/dℓ com sintomas ou < 45 mg/dℓ sem sintomas.

Algumas pessoas, principalmente mulheres e crianças, podem apresentar valores baixos de glicemia no jejum prolongado, sem sinais ou sintomas compatíveis com hipoglicemia, pela presença de cetoácidos que servem como aporte energético cerebral. Por isso, não basta haver valor baixo de glicemia, é necessário também que haja sintomas para que o nível sérico baixo da glicose possa ser valorizado como patológico.

Observação: para haver cetose, é necessário que a insulina esteja completamente

bloqueada, e isto ocorre em pessoas normais quando a glicemia é < 55 mg/dℓ. Em casos de hipoglicemia hiperinsulinêmica, a presença constante da insulina inibe a cetose.

Resolução dos sintomas com o aumento da glicemia

Geralmente são oferecidas 15 a 20 g de CHO, por via oral (VO), e o quadro clínico deve melhorar em 15 a 20 min. Se a glicemia não subir nesse período, deve-se repetir a oferta de mais 15 a 20 g de CHO e reavaliar.

Confirmada a tríade de Whipple – glicemia plasmática baixa confirmada, com sintomatologia compatível com hipoglicemia e resolução da sintomatologia com a administração de glicose –, deve-se prosseguir com a investigação. Na ausência da tríade, o paciente acabará sendo exposto a vários exames, procedimentos, internações e custos desnecessários. Por isso, na ausência da tríade, a investigação não é recomendada.

Caso não se consiga confirmar espontaneamente a tríade de Whipple, pode-se tentar desencadeá-la por meio de testes que mimetizam situações em que a hipoglicemia ocorre (jejum ou pós-prandial). Toda investigação deve ser iniciada com o jejum prolongado, pois é obrigatório excluir insulinoma e doença não funcional do pâncreas antes de prosseguir com a investigação.

Diagnóstico

Teste do jejum prolongado para diagnóstico de insulinoma

Inicia-se a contagem do tempo de jejum a partir do momento em que o paciente ingeriu alimento ou qualquer bebida diferente de água, seja em casa ou no hospital, pela última vez. Colhe-se a primeira amostra de sangue (basal, no início do teste) para dosagem de:

- Glicose
- Insulina
- Peptídio C
- Pró-insulina, pois alguns insulinomas podem produzir apenas uma pró-insulina ativa capaz de causar hipoglicemia e não metabolizada em insulina e peptídio C.

O paciente pode beber água à vontade durante o teste e deve usar os medicamentos

essenciais (suspendem-se os não essenciais), mas não pode ingerir nenhum alimento e nenhuma caloria.

Monitorização de glicemia capilar recomendada durante o teste de jejum prolongado:

- Glicemia capilar > 70 mg/dℓ: controla-se a glicemia capilar de 4/4 h
- Glicemia capilar de 60 a 70 mg/dℓ: controla-se a glicemia capilar de 2/2 h
- Glicemia capilar < 60 mg/dℓ: controla-se a glicemia capilar de 1/1 h: deve-se colher amostra sanguínea para verificar se há correlação entre a glicemia capilar e a glicemia sérica e dosar conjuntamente peptídio C e insulina.

São critérios para interrompimento do teste:

- Glicemia capilar < 55 mg/dℓ com sintomas evidentes de hipoglicemia
- Glicemia capilar < 45 mg/dℓ, mesmo se assintomático
- Cetonemia de fita > 1 (repetida após 15 min e confirmada) ou cetonemia sérica (beta-hidroxibutirato) > 2,7 mmol/ℓ: indicam que a insulina está bloqueada, portanto não haverá hipoglicemia de jejum e não adianta prosseguir com o teste
- Completadas 72 h de teste, dois terços dos pacientes com insulinoma fazem a tríade de Whipple nas primeiras 24 h de jejum, a grande maioria (cerca de 85%), em 48 h, e quase todos (99%), em 72 h. Se não houve hipoglicemia em até 72 h, não é necessário prosseguir com o teste.

Ao interromper o teste, deve-se colher glicemia, insulina, peptídio C e pró-insulina (apenas se o teste foi interrompido por hipoglicemia).

Teste do glucagon

Depois da última coleta do teste do jejum prolongado, administra-se 1 mg de glucagon intravenoso (IV) e colhe-se glicemia após 10, 20 e 30 min da infusão. Um incremento de glicemia ≥ 25 mg/dℓ após o glucagon sugere que o paciente ainda tem glicogênio hepático para ser quebrado agudamente, apesar do tempo prolongado de hipoglicemia, e isso é um sinal da presença de insulina, que impede a glicogenólise. Na ausência de insulina, ocorre glicogenólise e não sobra glicogênio hepático após 8 a 12 h de jejum. Portanto, em uma pessoa normal ou naquela com hipoglicemia hipoinsulinêmica, não ocorrerá aumento da glicemia após a administração do glucagon. Indivíduos com

hipoglicemia hiperinsulinêmica apresentarão incremento acima de 25 mg/dℓ de glicemia após a administração do glucagon.

Interpretação dos resultados do teste

Considerar hipoglicemia hiperinsulinêmica se houver:

- Glicose < 55 mg/dℓ
- Insulina ≥ 3 mU/mℓ
- Peptídio C ≥ 0,6 ng/mℓ
- Pró-insulina ≥ 5 pmo/ℓ
- Beta-hidroxibutirato < 2,7 mmol/ℓ
- Incremento na glicemia > 25 mg/dℓ após 1 mg IV de glucagon.

Observação: dosagem de peptídio C ≥ 0,6 ng/mℓ e pró-insulina > 5 pmo/ℓ são mais sensíveis para o diagnóstico de insulinoma do que a insulina ≥ 3 mU/mℓ.

Um indivíduo normal com glicemia < 55 mg/dℓ deve ter:

- Insulina < 3 mU/mℓ
- Peptídio C < 0,6 ng/mℓ
- Pró-insulina < 5 pmol/ℓ
- Incremento na glicemia < 25 mg/dℓ da glicemia após glucagon.

Teste da refeição mista

Deve ser realizado em pacientes com suspeita de hipoglicemia pós-prandial, como ocorre nos pacientes com hipoglicemia hiperinsulinêmica pancreatogênica não insulinoma (NIPHS), síndrome descrita adiante.

Inicia-se o teste após uma noite de jejum de 12 h. Faz-se então uma refeição similar àquela que o paciente refere como desencadeadora da hipoglicemia ou então se usa uma refeição mista padronizada pelo hospital.

Coleta-se sangue basal a cada 30 min até 300 min (5 h) para dosagem de glicose, insulina, peptídio C e pró-insulina.

O objetivo é detectar hipoglicemia no teste. Se o paciente apresentar glicemia capilar < 55 com sintomas ou glicemia capilar < 45 e estiver assintomático, colhem-se

os exames, corrige-se a hipoglicemia e o teste é interrompido, pois seu objetivo já foi alcançado.

Interpretação dos resultados do teste

Considerar hipoglicemia hiperinsulinêmica pós-prandial se houver:

- Glicemia < 55 mg/dℓ
- Insulina ≥ 3 mU/mℓ
- Peptídio C ≥ 0,6 ng/mℓ
- Pró-insulina ≥ 5 pmo/ℓ.

Teste de tolerância de glicose oral prolongado

Após 12 h em jejum, deve-se administrar 75 g de glicose VO e colher glicose e insulina a cada 30 min até completar 5 h de teste. O objetivo do exame é detectar hipoglicemia reativa hiperinsulinêmica após sobrecarga oral de glicose. A interpretação é semelhante à do teste anterior.

Investigação diante de tríade de Whipple confirmada

- Avaliar se há uso de fármacos que representam a principal causa de hipoglicemia, como insulina, sulfonilureias e glinidas, de álcool, que inibe a gliconeogênese, e de outras drogas que menos comumente podem causar hipoglicemia como efeito colateral, como gatifloxacino, pentamidina, quinino, indometacina, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), bloqueadores dos receptores de angiotensina, betabloqueadores, levofloxacino, sulfametoxazol-trimetoprima e heparina
- Avaliar a presença de doenças críticas, como sepse, insuficiência renal, insuficiência adrenal ou hepática, insuficiência cardíaca, desnutrição e inanição
- Avaliar a presença de deficiências hormonais, como insuficiência adrenal e deficiência de glucagon no diabetes melito tipo 1, de GH e de resposta contrarregulatória adrenérgica na HAAF
- Avaliar a presença de tumores não pancreáticos secretores de fatores de crescimento semelhantes à insulina 2 ou 1 (IGF), principalmente tumores mesenquimais (IGF-2 alto, insulina baixa).

Principais causas de hipoglicemia

■ Pacientes medicados ou aparentemente doentes

- Fármacos
- Doenças críticas, pois podem cursar com hipoglicemia hipoinsulinêmica
- Deficiência hormonal
- Neoplasia não pancreática produtora de IGF-2.

Caso o paciente não esteja medicado e esteja aparentemente saudável, deve-se medir no momento da hipoglicemia: glicemia, insulina, peptídio C, pró-insulina, beta-hidroxibutirato ou cetonemia, sulfonilureias e teste do glucagon, para diagnóstico diferencial entre hiperinsulinêmica endógena, exógena ou hipoinsulinemia. Além disso, deve-se solicitar anticorpos anti-insulina em qualquer momento.

■ Indivíduos aparentemente saudáveis

- Insulinoma
- Hipoglicemia factícia
- Medicação
- Autoimune: anticorpo anti-insulina ou antirreceptor
- NIPHS idiopática
- NIPHS pós-bariátrica.

Observação: insulinoma geralmente cursa com hipoglicemia pós-absortiva (jejum) e NIPHS geralmente cursa com hipoglicemia pós-prandial (reativa).

Insulinoma

- Incidência: 1:250 mil pacientes/ano, mulher > homem
- Menos de 10% dos tumores são malignos, múltiplos ou associados à neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM-1)
- Na maioria dos casos (90%), são esporádicos, benignos e únicos
- Recorrência após ressecção em 7% dos esporádicos e 21% nos casos de NEM-1. U recorrência antes de 4 anos da cirurgia sugere ressecção não completa do tumor.

Diagnóstico

- Comprovação bioquímica da hipoglicemia hiperinsulinêmica endógena. Deve-se excluir fármacos e etiologia autoimune
- Exame de imagem: tomografia de abdome (sensibilidade de 70 a 80% para detectar tumor), ressonância nuclear magnética de abdome (sensibilidade de 85%), ultrassonografia de abdome (pouco sensível), Octreoscan (sensibilidade de 50%), ultrassonografia endoscópica associada à punção aspirativa por agulha fina (sensibilidade de 90%), tomografia computadorizada por emissão de pósitrons – idealmente com 18 flúor dopa, que é o melhor exame, padrão ouro, mas ainda não está disponível no Brasil
- Se o exame de imagem for negativo ou duvidoso, prossegue-se para o cateterismo seletivo de artérias pancreáticas com infusão de cálcio. Acurácia de 85 a 88%:
    - Cateteriza-se a artéria femoral até chegar às artérias esplênicas, gastroduodenal mesentérica superior
    - Cateteriza-se a veia hepática
    - Dosa-se a insulina na veia hepática nos tempos 0, 1, 2, 5 e 10 min após a infusão de cálcio em cada artéria separadamente (gliconato de cálcio 10% 0,025 mEq diluído em 5 mℓ em SF 0,9%; reduzir a dose pela metade nos obesos)
    - Caso o valor da insulina aumente 2 vezes ou mais o basal (radioimunoensaio) ou vezes (método imunorradiométrico), considera-se que houve hiper-resposta. De acordo com o local da hiperresposta, conclui-se se a produção exagerada de insulina é local ou difusa
    - Localização tumoral de acordo com o local da hiper-resposta:
        - Artéria gastroduodenal: cabeça do pâncreas
        - Artéria mesentérica superior: processo uncinado do pâncreas
        - Artéria esplênica: cauda e corpo pancreático
    - No caso de NIPHS idiopática ou por Y de Roux, o cateterismo pancreático é necessário para confirmar o diagnóstico nos casos em que não há resposta ao tratamento clínico, pois pode ser realizada pancreatectomia distal ou distal estendida, de acordo com o resultado do cateterismo pancreático
- Cirurgia com palpação pancreática pelo cirurgião associada ou não à ultrassonograf intraoperatória: é o método de maior acurácia para o diagnóstico e tratamento do

insulinoma atualmente.

A imagem pré-operatória é obrigatória para verificar se não há uma imagem sugestiva de carcinoma, mas o cateterismo não será obrigatório, se houver forte suspeita de insulinoma, pois o cirurgião palpa o pâncreas no intraoperátorio e geralmente encontra a lesão. Caso se suspeite de NIPHS, o cateterismo é essencial pois ele regionaliza onde é a maior produção para guiar a conduta cirúrgica.

Uma vez feito o diagnóstico de insulinoma, é necessário afastar a possibilidade de que esse tumor faça parte da síndrome de NEM-1. Deve-se exclui hiperparatireoidismo primário e tumores adeno-hipofisários no paciente.

Hipoglicemia hiperinsulinêmica pancreatogênica não insulinoma

É muito mais rara que o insulinoma e predominante em homens.

A hipótese estrutural é que ela ocorre por alteração difusa do parênquima pancreático, podendo ter o achado anatomopatológico de nesidioblastose – hipertrofia e hiperplasia das ilhotas pancreáticas, com os núcleos das células beta aumentados e hipercromáticos, associadas à metaplasia dos ductos em células produtoras de insulina. No entanto, aceita-se hoje que, muitas vezes, a NIPHS pode ocorrer por alteraçõe pancreáticas funcionais, como picos de secreção de insulina após incursões glicêmicas que podem acontecer em pacientes após cirurgias bariátricas em Y de Roux, nas quais a glicose cai direto no jejuno, de onde é rapidamente absorvida para a corrente sanguínea, de modo a causar um grande estímulo à produção pancreática de insulina, em um indivíduo que agora será bem mais sensível à insulina devido à perda de peso, de modo que poderá evoluir com hipoglicemia cerca de 2 h após a ingestão da sobrecarga de glicose.

Os exames de imagem são todos normais e a confirmação diagnóstica é realizada pelo cateterismo das artérias pancreáticas com infusão de cálcio. O tratamento clínico é o de escolha (dieta, acarbose, diazóxido, octreotide), mas muitas vezes é necessária a pancreatectomia parcial guiada pelo resultado do cateterismo, caso haja alguma porção do pâncreas que secrete mais insulina, determinado pelo cateterismo pancreático com infusão de cálcio. Bloqueadores de cálcio podem ser tentados para o tratamento dessa condição, mas não costumam ter boas respostas. Estudos recentes, utilizando o análogo de GLP-1 liraglutide, têm demonstrado boa resposta nesses casos em alguns pacientes.

Apesar de parecer contraditório utilizar um medicamento secretagogo de insulina para tratamento de hipoglicemia reativa, parece que esse medicamento tem a ação glucagonostática em situações de normo ou hiperglicemia, mas parece ter uma ação semelhante à do glucagon (glucagonotrópica) em situações de hipoglicemia, e esse efeito seria determinante na melhora da sintomatologia clínica desses pacientes.

Hipoglicemia autoimune | Síndrome de Hirata

É uma doença mais frequente em orientais, em pessoas com outras doenças autoimunes ou expostas a medicamentos com radical sulfidrila.

Nesta síndrome, o indivíduo produz anticorpos anti-insulina. A insulina secretada em resposta a uma refeição se liga a esses autoanticorpos, torna-se circulante por algum tempo e depois começa a se desligar do autoanticorpo no período pós-absortivo, causando hipoglicemia. Laboratorialmente, os níveis séricos de insulina estão muito elevados, pois o exame mede também a insulina ligada ao anticorpo, e pode-se detectar a presença de autoanticorpos contra insulina ou anticorpos ativadores de seu receptor.

Hipoglicemia por anticorpos anti-insulina. Na refeição, ocorre aumento da secreção pancreática de insulina. Essa insulina se liga aos autoanticorpos, que estão livres. Ocorre grande aumento do nível sérico de insulina pós-prandial, de modo que o paciente pode apresentar uma resposta ao TTGO semelhante ao paciente diabético, já que essa insulina está ligada aos anticorpos e, por isso, não funciona. Porém, na fase mais tardia pós-refeição, há um reequilíbrio da insulina, que se desliga do receptor e assume a forma livre e ativa, causando hipoglicemia. As dosagens de insulina nessa doença são altíssimas, cerca de 2 a 3 mil mUI/mℓ.

Hipoglicemia por anticorpo antirreceptor de insulina. O anticorpo funciona como um anticorpo ativador, causando hipoglicemia. Mas como a insulina precisa ser internalizada pelo receptor para o seu *clearance*, isso não é possível e ela se torna muito elevada no plasma. O peptídio C é clareado normalmente, e por isso está normal, mesmo na presença de níveis séricos muito altos de insulina. Isto gera uma relação insulina/peptídio C muito alta, que pode aumentar a suspeição dessa rara condição.

Tumores produtores do fator de crescimento semelhante à insulina 2

Geralmente são tumores mesenquimais ou epiteliais de grande tamanho. Metade dos

casos cursa com hipopotassemia pela ação insulina-símile. A produção ectópica de GH e IGF-1 raramente cursa com hipoglicemia, pois a molécula de IGF-1 não passa pelo capilar para agir nas células. Já a molécula de big-IGF-2, produzida pelos tumores consegue passar pelo capilar. As características laboratoriais desses tumores serão o aumento de IGF-2 e a diminuição de GH e IGF-1, com marcante elevação da relação IGF-2/IGF-1 > 10. Ocorre diminuição de glicemia, insulina, peptídio C e beta-hidroxibutirato, mas com resposta ao glucagon. O tumor produz um IGF-2 incompletamente processado (pró-IGF-2), que não se liga adequadamente à proteína ligadora dos fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGFBP) e, portanto consegue passar pelos capilares e alcançar os tecidos periféricos, exercendo ação insulina-símile. O IGF-2 normal e o IGF-1 se ligam às IGFBPS, tornando-se moléculas grandes que geralmente não cruzam o capilar.

Hipoglicemias nas disfunções orgânicas

- Insuficiência hepática: diminui glicogenólise e gliconeogênese
- Insuficiência renal: diminui o *clearance* de insulina e de medicamentos hipoglicemiantes, além de diminuir a glicogenólise renal
- Insuficiência cardíaca: diminui a gliconeogênese? Esta causa ainda é incompletamente conhecida
- Sepse: aumenta utilização periférica de glicose por tecido muscular, macrófagos, fígado, baço e pulmões, mediado por citocinas inflamatórias. Diminui a responsividade periférica à ação dos hormônios contrarregulatórios (glucagon, epinefrina, cortisol, GH), causando menor produção endógena e maior consumo periférico de glicose
- Inanição: diminui reserva de glicogênio e precursores para gliconeogênese (proteínas e gorduras)
- Disfunção hormonal de contrarreguladores (insuficiência adrenal ou deficiência de hormônio de crescimento): geralmente causa hipoglicemia na infância, mas muito raramente na vida adulta.

Hipoglicemia por mutação no receptor de insulina

É muito rara, geralmente com outros familiares acometidos. Cursa com diabetes melito

com altíssima resistência periférica à ação da insulina. O nível de insulina é muito alto, podendo chegar a 400 a 500 mUI/mℓ no TTGO. O paciente pode ter hipoglicemia hiperinsulinêmica no período pós-prandial, quando a insulina sobe muito. O tratamento é realizado com metformina.

Tratamento e prevenção de hipoglicemias

- Medicamentos: devem ser suspensos
- Doenças críticas: devem ser tratadas
- Deficiências hormonais: deve ser feita a reposição
- Câncer extrapancreático: fazer tratamento específico com cirurgia, quimioterapia e/o radioterapia
- Insulinoma: fazer ressecção cirúrgica
- NIPHS: utilizar acarbose, diaxózido, octreotida e propantelina ou fazer pancreatectomia parcial
- Pós-bariátrica: fazer alimentação frequente e fracionada, usar acarbose, diaxózido, octreotida e propantelina ou realizar pancreatectomia parcial
- Autoimune: usar corticoide e imunossupressor.

Mecanismo de ação dos fármacos

Diaxózido. Inibe a secreção de insulina pela célula beta, pela estimulação do receptor alfa-adrenérgico, e estimula a glicogenólise ao inibir adenosina monofostato cíclico (cAMP). Inicia-se com 50 mg, VO, 3 vezes ao dia, podendo aumentar para até 400 a 600 mg ao dia. Os efeitos colaterais são: hipertricose, náuseas e edema.

Octreotida. Agonista do receptor SST2 (somatostatina) que pode estar presente nos insulinomas e causar diminuição na secreção de insulina, mas também pode piorar a hipoglicemia, por diminuir o GH e o glucagon. A dose é de 50 mg, via subcutânea, 3 vezes ao dia, até 1.500 mg/dia. Os efeitos colaterais são: colelitíase, dor abdominal e diarreia.

Propantelina. É um inibidor vagal que causa diminuição da secreção de insulina pelo pâncreas. A dose é de 10 mg, VO, 1 vez ao dia.

Sugestões de leitura

Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrin Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(709).

De Groot JWB et al. Non-islet cell tumour-induced hypoglycaemia: a review of the literature including two new cases *Endocrine-Related Cancer*. 2007;14:979-93.

Placzkowski KA et al. Secular trends in the presentation and management of functioning insulinoma at the Mayo clinic, 1987-2007. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(4):1069-73.

Placzkowski KA, Vella A, Thompson GB et al. Secular trends in the presentation and management of functionin insulinoma at the Mayo Clinic, 1987-2007. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(1069).

Redmon JB, Nuttal FQ. Autoimmune hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1999;28:603-18.

Service FJ, Natt N, Thompson GB et al. Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia: a novel syndrome hyperinsulinemic hypoglycemia in adults independent of mutations in Kir6.2 and SUR1 genes.*J Clin Endocrino Metab*. 1999;84:1582-9.